FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1914 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

ETIENNE MAY

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

ÉTUDES

SUR LES

RÉSISTANCES GLOBULAIRES

Courbes de résistance aux solutions salines

Résistance globulaire à la saponine

Président : M. F. WIDAL, *professeur*

PARIS

LIBRAIRIE FÉLIX ALCAN

108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 108

1914

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs.	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutiques générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	LEJARS.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	Aug. BROCA.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY. GILBERT. CHAUFFARD.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET. QUENU. RECLUS. HARTMANN.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR. PINARD. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ALGLAVE.	GUENIOT.	LEREBOULLET.	RIBIERRE.
BERNARD.	GUILLAIN.	LÉRI.	RICHAUD.
BRANCA.	JEANNIN.	LŒPER.	ROUSSY.
BRUMPT.	JOUSSET (André)	MAILLARD.	ROUVIÈRE.
CAMUS.	LABBÉ (Henri).	MOCQUOT.	SAUVAGE.
CASTAIGNE.	LAIGNEL-LA-	MULON.	SCHWARTZ (A.).
CHAMPY.	VASTINE.	NICLOUX.	SICARD.
CHEVASSU.	LANGLOIS.	NOBECOURT.	TANON.
COUVELAIRE.	LECÈNE.	OKINCZYC.	TERRIEN.
DESMAREST.	LEMIERRE.	OMBREDANNE.	TIFFENEAU.
GOUGEROT.	LENORMANT.	RATHERY.	VILLARET.
GRÉGOIRE.	LEQUEUX.	RETTERER.	ZIMMERN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR F. WIDAL

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MÉDECIN DE L'HÔPITAL COCHIN

A MES MAITRES

DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Externat

M. le Docteur Josué. . . . . 1907-1908.
M. le Professeur Letulle . . . . . 1907-1908.
M. le Professeur Widal . . . . . 1908-1909.

Internat

M. le Docteur Chaslin. . . . . 1909-1910.
M. le Docteur Gouget. . . . . 1910-1911.
M. le Professeur Hayem. . . . . 1910-1911.
M. le Docteur Bensaude. . . . . 1910-1911.
M. le Professeur Widal. . . . . 1911-1912.
M. le Docteur Lemierre. . . . . 1911-1912.
M. le Docteur Brocq . . . . . 1912-1913.
M. le Docteur Clerc . . . . . 1912-1913.
M. le Docteur Gandy . . . . . 1912-1913.

ÉTUDES

SUR

LES RÉSISTANCES GLOBULAIRES

INTRODUCTION

La mesure de la résistance globulaire est actuellement entrée dans la pratique courante des laboratoires médicaux ; mais, avant que cette méthode devînt ainsi susceptible d'applications cliniques journalières, il fallut de longs tâtonnements dont on trouvera le détail dans la thèse de Ribierre.

La question fut d'abord étudiée par les physiologistes ; elle eut même à ce point de vue une histoire particulièrement glorieuse. C'est, en effet, grâce aux résultats numériques d'Hamburger en même temps qu'à ceux de Pfeffer et de Vries sur la plasmolyse végétale que Van't Hoff put édifier la théorie féconde des solutions par laquelle il montra que la matière obéit aux mêmes lois à l'état de solution diluée et à l'état gazeux, et que la pression osmotique est entièrement assimilable à la pression des gaz. Les physiologistes et les botanistes avaient ici ouvert la voie aux physiciens.

C'est à Malassez qu'il faut attribuer l'honneur des premières recherches cliniques sur la résistance globulaire. Dès 1873, en effet, Malassez étudiait la résistance globulaire chez les cancéreux et chez les saturnins, en faisant des numé-

rations comparatives de sang dans des solutions salines de dilutions variées.

Ces travaux passèrent à peu près inaperçus, si bien que leur auteur était obligé, en 1895, de rappeler ses droits de priorité. En fait on manquait d'une méthode à la fois clinique et précise, et, ici, comme dans toutes les questions de laboratoire, les résultats étaient subordonnés aux progrès de la technique. Après de nombreux travaux poursuivis en Italie par Mosso et surtout par Viola qui apparaît sur bien des points comme un précurseur, puis en Allemagne, avant tout, par Hamburger, MM. Vaquez et Ribierre apportèrent une méthode très précise et d'une application clinique extrêmement simple. Aussi est-ce de la thèse de Ribierre que date véritablement l'essor des recherches cliniques sur la résistance globulaire; dans cette même thèse, l'augmentation de résistance au cours de l'ictère, déjà entrevue par divers observateurs, était pour la première fois étudiée d'une façon systématique.

Puis vint la période des ictères hémolytiques qui constituent, à l'heure actuelle, la principale acquisition dont la médecine soit redevable à l'étude des résistances globulaires ; c'est en décrivant les ictères hémolytiques acquis que M. Widal et ses élèves furent amenés à utiliser une méthode nouvelle basée sur l'emploi des hématies déplasmatisées et qui tend actuellement à être très généralement employée.

Depuis cette époque, les travaux se sont multipliés et il y a peu de questions qui, au cours des dernières années, aient donné lieu à un aussi grand nombre de publications. Il nous a semblé cependant, que cette étude pouvait encore être étendue dans diverses directions, tant du point de vue *quantitatif* que du point de vue *qualitatif*.

Tout d'abord l'étude *quantitative* des résistances globulaires, par rapport aux solutions salines hypotoniques, n'a guère été abordée jusqu'ici ; les méthodes habituellement

employées se bornent à noter quelques-uns des aspects réalisés au cours de l'hémolyse progressive, et qui sont en général les suivants :

Hémolyse initiale, nette, très nette, totale.

Or, il s'agit là de notations toutes subjectives, pouvant varier avec les observateurs, n'étant pas comparables entre elles, et qui ne permettent pas d'établir des courbes précises de résistance; si les globules étaient tous modifiés dans le même sens, il n'y aurait pas là grand inconvénient; mais, chez un même malade, les divers globules sont altérés de façon très différente, et seule l'étude des courbes pourra nous montrer à côté des hématies fragiles, des hématies à résistance augmentée, et nous permettre d'évaluer la proportion des unes et des autres. Aussi nous a-t-il semblé qu'il pourrait y avoir quelque intérêt à entreprendre, à l'aide d'une méthode colorimétrique, cette étude quantitative des résistances globulaires. Nous rappellerons à ce propos l'opinion de Ribierre dans les conclusions de sa thèse : « Si, à l'heure actuelle, nous envisageons la résistance globulaire d'une façon un peu rudimentaire et à la lumière de ces deux seules données, augmentation et diminution, l'étude des courbes de résistance nous permet déjà d'entrevoir que cette dernière peut revêtir des modalités plus complexes. Celles-ci précisées, sinon pour chaque maladie, tout au moins pour certains groupes nosologiques ou pour certains syndromes, auront une valeur sémiologique au moins aussi importante que les variations numériques des globules rouges ou que les modifications de la valeur globulaire. »

D'un autre côté, on s'est borné jusqu'ici à étudier les fragilités globulaires aux solutions salines hypotoniques. Si l'on excepte quelques recherches sur les sérums, les différents agents hémolytiques chimiquement définis, n'ont donné lieu

à peu près à aucune étude clinique. Une telle exclusion pouvait se comprendre autrefois, alors qu'on interprétait l'hémolyse par les solutions salines diluées, comme résultant des seules forces osmotiques; on considérait alors le globule comme éclatant lorsque la résistance de sa paroi ne suffisait plus à compenser la différence entre la pression osmotique intérieure au globule et la pression osmotique du milieu; dans une telle conception, toute altération de la paroi globulaire devait diminuer sa résistance aux solutions hypotoniques, et l'épreuve par le chlorure de sodium dilué apparaissait comme un témoin capable de mettre en évidence toute lésion du globule quelle qu'en fût la nature.

On sait à présent qu'une telle conception de l'hémolyse par les solutions hypotoniques ne peut plus être maintenue; elle est en contradiction formelle avec les expériences de Stewart et de Calugareanu et V. Henri sur l'issue dissociée hors du globule de l'hémoglobine et des sels, et Nolf, dans son article « Hémolyse » du Dictionnaire de Physiologie, a montré avec beaucoup de force les raisons qui obligeaient à abandonner une telle hypothèse. Il y a substitué la théorie de la perméabilité de la paroi globulaire à l'hémoglobine, sous l'action des solutions salines diluées et cette théorie tend à être généralement admise.

Dans ces conditions, ce mode d'hémolyse n'a plus qu'une valeur particulière et cesse de pouvoir nous renseigner sur tous les ordres de lésions de la paroi globulaire. Ribierre a tenté de lui maintenir sa valeur générale. Il pose la question en ces termes : « La connaissance précise du ou des modes d'action des agents destructeurs peut seule nous fournir une méthode de recherches suffisamment précise... pour apprécier... s'il faut admettre des dissociations dans les résistances par rapport aux différents agents ou si l'on est en droit d'établir des courbes de résistance sinon identiques, du moins parallèles et comparables pour un même sang soumis à plu-

sieurs actions destructrices de nature différente » ; et, après avoir passé en revue les différents agents chimiques de l'hémolyse, il conclut en ces termes : « L'étude que nous avons faite de l'action globulicide de ces agents nous a, semble-t-il, amené à conclure que leur pouvoir actif se manifeste en mettant en jeu des phénomènes de modalités différentes peut-être, mais de même ordre. Ceci constitue déjà une garantie pour la valeur des résultats obtenus au moyen de ces méthodes, puisque, dans la pratique, nous serons bien forcé de choisir un seul de ces agents. »

Or, tous les travaux qui ont été publiés sur l'hémolyse au cours de ces dernières années, vont à l'encontre de cette conception uniciste. Les physiologistes ont montré que les divers agents hémolytiques n'obéissent pas aux mêmes lois en ce qui concerne les vitesses de réaction, l'influence de la concentration, ou celle de la température. D'autre part, les sensibilités des globules de diverses espèces animales par rapport aux divers agents hémolytiques ne sont nullement parallèles, comme on devrait s'y attendre si le mécanisme d'action de ces substances était analogue ; Rywosch a publié des tableaux où les diverses espèces animales sont classées par ordre de fragilité croissante vis-à-vis de toute une série d'agents hémolytiques, et la lecture de ses tableaux montre que l'ordre de sensibilité est très loin d'être le même dans tous les cas.

Les travaux plus récents de MM. André Mayer et Schaeffer, s'ils ne concordent pas absolument avec les précédents, arrivent cependant à la même conclusion en ce qui concerne l'ordre variable de sensibilité des diverses espèces animales par rapport aux différents agents hémolytiques.

On voit donc qu'il n'y a pas *une*, mais *des* fragilités globulaires ; les divers agents hémolytiques ont des mécanismes dissemblables et s'attaquent, dans les globules, à des constituants différents ; on comprend ainsi que, suivant la nature

de la lésion qu'il a subie, un même globule puisse apparaître comme fragile, ou comme résistant, suivant l'agent hémolytique pris pour sujet d'étude.

Dans ces conditions, la seule épreuve par les solutions salines hypotoniques ne permet pas d'affirmer qu'un sang est normal, car il peut fort bien avoir subi une lésion qui exige pour se manifester la mise en œuvre d'un autre mode d'hémolyse. On comprend alors tout l'intérêt que doit présenter une étude clinique des divers agents hémolytiques chimiquement définis, et combien une telle étude peut enrichir le chapitre nouveau qu'ont ouvert en pathologie les travaux de MM. Vaquez et Ribierre, Chauffard, Widal et leurs élèves, le chapitre des affections liées à l'hémolyse.

Mais il y a plus, et c'est ici que l'étude des diverses résistances globulaires prend un intérêt général tout à fait considérable : le globule rouge nous apparaît en effet comme le meilleur témoin que nous possédions pour faire de la *pathologie cellulaire* et pour essayer ainsi de pénétrer le mécanisme physico-chimique des diverses infections et intoxications. Du moment, en effet, que les divers agents hémolytiques s'attaquent dans le globule à des constituants bien déterminés, ils doivent nous apparaître comme de véritables réactifs de ces globules, et leur étude comparée devient un procédé indirect d'analyse chimique : lorsque, au cours d'une intoxication donnée, les hématies seront devenues fragiles vis-à-vis de certains agents hémolytiques, tout en gardant leur résistance normale vis-à-vis des autres, nous serons renseignés sur le mécanisme même par lequel ces hématies auront été lésées, et nous pourrons conclure de là aux affinités physico-chimiques de l'agent toxique considéré. On comprend ainsi comment les données fournies par l'étude de l'hémolyse pourront servir à édifier peu à peu toute une chimie pathologique du globule rouge ; or si, au cours de ces dernières années, nos connaissances sur la chimie

pathologique du sérum se sont considérablement augmentées, nous ne connaissons pour ainsi dire pas le retentissement qu'ont de telles modifications humorales sur les constituants cellulaires de l'organisme. Nous croyons que l'étude de l'hémolyse peut contribuer à nous renseigner sur ce point.

On objectera peut-être qu'il serait préférable de pratiquer sur les globules des dosages directs analogues à ceux que l'on pratique aujourd'hui sur le sérum ; nous croyons que de tels dosages se heurteront à une grosse difficulté : les hématies, en effet, ne constituent pas, comme le sérum, une masse homogène, et toutes ne subissent pas, comme le montre l'étude des courbes d'hémolyse, des modifications analogues ; il est fréquent de voir un même sang contenir, à côté de globules fragiles, des globules hyperrésistants ; l'analyse chimique directe ne donnera alors qu'une moyenne sans aucune signification, et qui ne représentera nullement l'état réel du sang. Il nous semble donc que dans l'état actuel des choses, on est en droit de tirer des courbes d'hémolyse, des conclusions relatives à la biochimie globulaire.

Mais, pour que l'étude des fragilités globulaires puisse nous conduire ainsi à la connaissance du déterminisme physico-chimique des diverses infections et intoxications, — déterminisme qui nous paraît être le but vers lequel doivent tendre actuellement les recherches de physiologie pathologique, — il faut évidemment que nous soyons renseignés sur le mécanisme d'action des diverses substances hémolysantes. Malheureusement, cette étude, que les physiologistes ont entreprise, est encore bien peu avancée ; le mécanisme de l'hémolyse par les solutions hypotoniques commence à peine à être élucidé ; et pour les autres agents hémolytiques, sauf les glucosides et les savons, nous en sommes réduits à des hypothèses dont la vérification n'a pu encore être faite. Or, pour la solution de ce problème particulier, les recherches

cliniques peuvent, elles aussi, apporter leur contribution ; l'identité d'action sur les hématies au cours de diverses affections de deux substances hémolysantes, est en effet une preuve que ces deux substances agissent par le même mécanisme ; il deviendra ainsi possible de grouper les substances hémolysantes en un petit nombre de catégories à mode d'action analogue, et le mécanisme de l'hémolyse n'aura plus à être déterminé que pour chaque catégorie. Ici encore, la pathologie, suivant la phrase de Le Dantec, apparaîtra comme un des meilleurs moyens dont nous disposions pour faire de la physiologie.

De telles études sont malheureusement fort longues, car elles exigent au préalable une détermination des courbes normales de l'hémolyse vis-à-vis de chacun des agents hémolytiques choisis, et une telle détermination ne va pas sans de multiples tâtonnements. Nous avons donc été obligé de nous limiter à l'étude d'une seule substance hémolysante et nous avons choisi la saponine parce que le mécanisme de son action commence à être assez bien connu.

Nous nous proposons *en résumé* d'introduire dans l'étude des résistances globulaires, d'une part un élément *quantitatif* résultant de l'établissement de courbes précises, et d'autre part un élément *qualitatif* nouveau, en étudiant, parallèlement à l'action des solutions hypotoniques, l'action hémolysante de la saponine. Nous chercherons à montrer que cette double étude permet de comprendre, d'une façon plus complète, les conditions de vie et d'équilibre des globules rouges, et qu'elle nous donne, d'autre part, des renseignements sur la chimie pathologique des hématies.

CHAPITRE PREMIER

LE MÉCANISME DE L'HÉMOLYSE

Au début de ces recherches, il est nécessaire d'exposer l'état actuel de nos connaissances sur le mécanisme de l'hémolyse par les agents que nous nous proposons d'étudier. Nous pourrons ainsi indiquer les points encore en suspens sur lesquels les recherches pathologiques peuvent apporter quelque lumière ; d'autre part, une telle connaissance est nécessaire pour interpréter les constatations cliniques.

Hémolyse par les solutions salines

Nous avons expliqué dans le chapitre précédent les raisons qui avaient conduit peu à peu à refuser à la simple pression osmotique le rôle essentiel dans l'hémolyse par l'eau distillée et les solutions salines hypotoniques ; cette conception a fait place à celle de la perméabilisation à l'eau de la paroi globulaire. Le problème se ramène donc à l'étude des conditions qui favorisent ou qui empêchent l'imbibition cellulaire par l'eau. Il est très probable que la solution de ce problème dépend de plusieurs facteurs ; mais deux d'entre eux ont été particulièrement étudiés : l'état colloïdal de la paroi globulaire et la teneur du globule en lipoïdes.

Les premières recherches ont surtout porté sur le rôle des albumines, et Nolf a fait une étude très complète de l'imbibition par l'eau de la gélatine et de la gélose ; il a vu que les sels avaient une action sur la grandeur de cette imbibition et que, pour le chlorure de sodium, entre certaines limites de concentration, la marche du phénomène était comparable à celle de l'hémolyse, en ce sens que la gélatine, et surtout la gélose, absorbaient d'autant moins d'eau que

le titre de la solution saline était plus élevé; ces recherches montrent qu'une matière albuminoïde est capable de s'imbiber et que le phénomène est partiellement régi par la concentration de la solution en électrolytes.

Le rôle ainsi joué par les électrolytes peut être entrevu à la lumière de travaux entrepris sur l'importance relative des différents sels. Höber, en effet, a constaté que des solutions isotoniques de sels différents n'avaient pas le même pouvoir hémolytique, et il les classe de la façon suivante par ordre d'activité croissante :

Pour les *anions* :

$$SO^4 < Cl < Br; NO^3 < I$$

Pour les *cations* :

$$Li; Na < Cs; Rb < K$$

Or, si l'on se reporte aux travaux de Hofmeister et de Pauli, relatifs à l'action des divers électrolytes sur l'état physique des colloïdes, et en particulier des albumines, on trouve une série tout à fait semblable: les ions les plus actifs pour l'hémolyse sont aussi ceux qui ont sur l'albumine un pouvoir dissolvant qui tend à en faire de véritables solutions; les ions peu actifs, au contraire, ont sur les solutions colloïdales d'albumine un pouvoir précipitant. L'hémolyse apparaîtrait alors comme une lyse des albumines globulaires sous l'action des sels actifs; une telle modification de l'état colloïdal ayant pour résultat une augmentation de la perméabilité à l'eau. D'ailleurs, cette série des électrolytes, dite série de Hofmeister-Pauli, se retrouve dans une série de phénomènes physiologiques qui paraissent liés à une modification dans l'état physique des colloïdes cellulaires; on la retrouve en particulier dans l'excitabilité des muscles et des nerfs.

D'autre part, les ions H^+ et OH^- ont une influence considérable sur l'imbibition cellulaire, comme ils en ont une sur l'état colloïdal ; il existe donc une série d'arguments de valeur tendant à faire admettre que l'hémolyse par les solutions salines dépend, pour une part, d'altérations portant sur l'état des colloïdes et, en particulier, des albumines globulaires. C'est là, d'ailleurs, la conclusion à laquelle arrivent Hooker et Fischer dans des recherches récentes sur l'imbibition cellulaire en général.

A côté de ces travaux, des recherches très importantes de MM. Mayer et Schæffer ont attiré l'attention sur le rôle joué par les lipoïdes dans les phénomènes d'imbibition. Ces auteurs ont déterminé pour divers

organes et dans diverses espèces animales le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acide gras}}$[1] auquel ils donnent le nom de *coefficient lipocytique*; or, ils ont constaté que ces divers organes mis dans l'eau se gonflent d'autant plus que leur coefficient lipocytique est plus élevé. En ce qui concerne plus particulièrement les hématies, leur ordre de fragilité dans la série animale serait le même que celui de leur coefficient lipocytique.

Il semble donc que nous connaissions actuellement deux des facteurs de l'hémolyse par les solutions hypotoniques. En premier lieu, les hématies doivent être d'autant plus fragiles qu'elles sont plus riches en cholestérine et plus pauvres en acides gras; en second lieu, il semble bien aussi que la fragilité globulaire puisse dépendre de phénomènes lytiques survenant dans l'état physique des colloïdes, et notamment des albumines globulaires.

Nous aurons donc à examiner si les faits pathologiques concordent avec cette double conception de l'hémolyse par les solutions salines; il nous faudra, d'autre part, tâcher d'établir auquel de ces deux facteurs il convient d'attribuer les fragilités globulaires constatées en clinique.

Hémolyse par la saponine

La saponine est un glucoside dont la formule de constitution n'est pas encore établie. Son pouvoir hémolytique est connu depuis longtemps et a été signalé pour la première fois par Kobert. Ce glucoside peut servir de type pour l'étude d'une série de substances hémolysantes, dont les principales sont la solanine et la cyclamine. Les caractères généraux de l'hémolyse par la saponine ont été étudiés par divers auteurs, notamment par Zangger et par Madsen Walbum et Noguchi. La saponine a une action rapide : la courbe d'hémolyse en fonction du temps présente une phase d'ascension assez brusque qui dure environ un quart d'heure; à ce moment, l'hémolyse est presque achevée et n'augmente plus que très lentement ensuite. Il faut noter également que l'hémolyse augmente très rapidement en même temps que la quantité de saponine; l'intensité de l'hémolyse croît plus vite

1. Les auteurs ont dosé la totalité des acides gras non volatils des hématies; ils obtiennent ainsi un chiffre global qui représente les acides gras engagés dans diverses combinaisons : graisses, lécithines, éthers de la cholestérin

que le carré de la concentration. Enfin, le sérum jouit, vis-à-vis de l'hémolyse, par la saponine, d'un pouvoir protecteur qui a été signalé pour la première fois par Pohl.

Le mécanisme de l'hémolyse par la saponine a donné lieu à de nombreux travaux. Nous ne citerons que pour mémoire les recherches déjà anciennes de Pohl et de Hédon sur l'action empêchante des substances acides du sérum, et en particulier du phosphate acide de sodium. Il faut, au contraire, insister sur les travaux de Ransom qui sont le point de départ de nos connaissances actuelles sur l'hémolyse par la saponine. Pour Ransom, le facteur dont dépend l'action hémolytique de la saponine, c'est la cholestérine ; pour lui, l'altération du globule résulte de l'union de la cholestérine qui y est contenue avec la saponine ; cette même combinaison peut se produire dans le sérum, mais alors une partie de la saponine s'en trouve neutralisée : au total, dans la conception de Ransom, un sérum riche en cholestérine a un pouvoir protecteur énergique ; des globules riches en cholestérine sont au contraire des globules fragiles.

Cette théorie a joui quelque temps d'une grande vogue en Allemagne, surtout en raison de ce fait qu'elle fournissait un exemple à l'appui de la théorie des chaînes latérales d'Ehrlich : la cholestérine, en effet, fonctionnait dans les globules comme un groupement récepteur, et, dans le sérum, comme un groupement toxophore : on voyait ainsi une substance chimique être, au sein de l'architecture cellulaire, une cause d'altération, alors que la même substance, mise en liberté dans le sérum, se comportait comme un organe de défense.

Malheureusement, la conception de Ransom ne peut plus être intégralement maintenue. Ce qui en reste, c'est l'attribution à la cholestérine du pouvoir protecteur du sérum ; sur ce point, tout le monde est d'accord, et MM. Boidin et Flandin ont même proposé dernièrement de considérer ce pouvoir protecteur comme une mesure approximative de la cholestérinémie. Les auteurs plus récents ont simplement cherché à préciser le mécanisme de cette action, et il faut surtout citer à ce point de vue les recherches d'Hansmann ; cet auteur a montré que la fonction alcoolique de la cholestérine ne paraissait jouer aucun rôle, mais qu'il fallait tenir grand compte du fait que la cholestérine est un alcool non saturé ; en effet, tous les dérivés de ce corps dans lequel on détruit la double liaison perdent leur pouvoir antihémolytique.

Au contraire, l'opinion de Ransom sur le rôle de la cholestérine

globulaire n'a pas été confirmée par les travaux ultérieurs; ces recherches ont été conduites par deux voies différentes : d'une part, on a comparé chez divers animaux la fragilité à la saponine et la richesse des hématies en lipoïdes; d'autre part, on a fait agir la saponine sur des globules artificiels dont on faisait varier la composition.

La résistance comparée des diverses espèces animales a été étudiée par Rywosch, Schanzenbach, Kurt Meyer, Port et, tout récemment, par Mayer et Schæffer. Un premier point qui frappe dans ces travaux, c'est qu'il y a des discordances dans l'ordre de sensibilité donné par les différents auteurs; un tel fait n'a rien de surprenant, étant donné que la résistance globulaire varie entre certaines limites chez les divers individus d'une même espèce animale; on trouvera des discordances semblables en comparant l'ordre de sensibilité donné par Mayer et Schæffer pour les solutions hypotoniques avec les chiffres obtenus par Rywosch et par Costa et Fayet. Mais ici les divergences sont peut-être encore plus marquées, comme l'on s'en convaincra par la lecture du tableau suivant où les animaux sont classés par ordre de fragilité décroissante.

RYWOSCH	SCHANZENBACH	KURT MEYER	PORT	MAYER ET SCHÆFFER
Cobaye.	Cobaye.	Cheval.	Lapin.	Lapin.
Rat.	Homme.	Lapin.	Homme.	Chien.
Lapin.	Cheval.	Porc.	»	Cobaye.
Porc.	Porc.	Chien.	Porc.	Cheval.
Chat.	»	»	»	»
Bœuf.	Bœuf.	Mouton.	Bœuf.	Bœuf.
Chèvre.	Chèvre.	»	»	Porc.
Mouton.	»	Bœuf.	Mouton.	Mouton.

Les dosages de lipoïdes donnent également des résultats discordants; mais il ne faut pas oublier que la technique de ces dosages n'est bien réglée que depuis peu de temps; aussi ne tiendrons-nous compte que des chiffres obtenus par Mayer et Schæffer, en raison de l'exactitude de leur technique.

ANIMAUX	CHOLESTÉRINE	ACIDE GRAS	RAPPORT $\frac{C.}{A.G.}$
Cobaye.	0,336	0,822	0,408
Lapin.	0,313	0,847	0,369
Cheval	0,353	0,862	0,409
Mouton.	0,405	0,907	0,446
Bœuf.	0,359	0,869	0,413
Porc	0,376	0,951	0,395
Chien.	0,332	1,082	0,306
Poule.	0,373	1,247	0,299

Malgré ces divergences, un fait apparaît nettement, c'est que les hématies riches en cholestérine, notamment celles du mouton et du bœuf, sont aussi celles qui résistent le mieux à l'action hémolytique de la saponine. Un tel fait va directement à l'encontre de l'opinion de Ransom, et il faut admettre que, aussi bien dans les globules que dans le sérum, la cholestérine joue un rôle de protection contre la saponine. Mais alors à quoi est due l'attaque du globule par la saponine? Il semble bien qu'il faille incriminer la lécithine; déjà Kobert avait signalé le fait que la saponine est capable de dissoudre la lécithine; on comprend que cette dissolution ait pour résultat une perméabilité plus grande de l'hématie; au contraire, la combinaison saponine-cholestérine n'étant pas nuisible, il en résulte une neutralisation de la saponine combinée. Telle est la théorie défendue par Kurt Meyer pour qui les hématies sont d'autant plus fragiles qu'elles sont plus riches en lécithine et plus pauvres en cholestérine. A vrai dire, cette opinion n'est pas unanimement admise, et Mayer et Schæffer, constatant que l'ordre de résistance des divers globules est exactement parallèle à leur richesse en cholestérine, pensent que cette substance intervient seule dans l'hémolyse par la saponine; il faut noter d'ailleurs que ces auteurs n'ont pas dosé la lécithine globulaire, mais seulement les acides gras totaux, et que, d'autre part, il règne encore des incertitudes sur l'ordre exact de résistance des divers globules de la série animale.

D'autres éclaircissements ont été apportés à cette question par les travaux de Pascucci. Cet auteur a expérimenté l'action de la saponine sur des globules artificiels dont la membrane était imprégnée de proportions variables de lécithine et de cholestérine. Les membranes

uniquement imprégnées de cholestérine sont faiblement attaquées par la saponine; les membranes uniquement imprégnées de lécithine le sont énergiquement; enfin si l'on imprègne la paroi globulaire de lécithine et de cholestérine en proportions variables, l'attaque par la saponine est d'autant plus forte que le rapport $\frac{\text{lécithine}}{\text{cholestérine}}$ est lui-même plus élevé.

Il ressort donc des travaux que nous venons d'analyser que la cholestérine agit dans les globules comme dans le sérum à la façon d'un organe de protection; il est vraisemblable que la lécithine globulaire se comporte de façon inverse et détermine, au contraire, l'hémolyse par la saponine; mais ce dernier point paraît moins bien établi et nous aurons à examiner si les recherches cliniques peuvent contribuer à l'élucider.

CHAPITRE II

TECHNIQUE

Parmi les nombreuses méthodes qui ont été préconisées pour l'étude des résistances globulaires aux solutions salines hypotoniques, il n'y en a guère que deux qui aient pu s'adapter aux besoins de la clinique : la méthode de MM. Vaquez et Ribierre qui emploie le sang total, et celle de MM. Widal, Abrami et Brulé qui emploie les hématies séparées de leur sérum ou déplasmatisées : c'est par l'une ou l'autre de ces méthodes qu'ont été faits tous les examens médicaux de ces dernières années, et c'est entre elles deux que nous avions tout d'abord à choisir.

Nous avons écarté l'étude du sang total pour une raison de principe, parce que les résultats que l'on obtient ainsi sont difficilement interprétables ; deux facteurs, en effet, sont ici en jeu, la résistance propre du globule d'une part, et, d'autre part, le pouvoir protecteur du sérum vis-à-vis de l'agent hémolytique ; il en résulte que, devant une modification de la courbe d'hémolyse, il est impossible de savoir si c'est au globule ou au sérum qu'il faut en attribuer la cause.

L'emploi des hématies déplasmatisées, en éliminant le rôle protecteur du sérum, permet au contraire d'attribuer toute modification dans l'hémolyse à une altération du globule et fournit par suite une interprétation biologique des résultats expérimentaux. On a objecté, il est vrai, qu'en séparant ainsi les globules de leur milieu on les plaçait dans des conditions anormales, et qu'on ne pouvait plus alors conclure de l'hémolyse *in vitro* à l'hémolyse *in vivo*. Mais aucune méthode n'est à l'abri d'une critique de ce genre, et même l'emploi du sang total ne nous permet pas de nous placer dans des conditions analogues à celles qui sont réalisées dans l'organisme ; c'est ainsi qu'il est exceptionnel de voir l'hémolyse débuter dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 p. 100, et c'est en général à des fragilités globulaires beaucoup moins accentuées que l'on a affaire ; or, le sang

est soumis, en ce qui concerne sa composition, à un mécanisme régulateur tel, que son point cryoscopique ne se modifie que dans de faibles limites et que, notamment, il ne s'abaisse jamais jusqu'à devenir égal à celui des solutions chlorurées où nous constatons en clinique le début de l'hémolyse; il en résulte que nous ne mettons la fragilité globulaire en évidence que grâce à des conditions qui ne sont jamais réalisées dans l'organisme, et que l'emploi du sang total ne nous permet pas mieux qu'un autre procédé d'assimiler nos expériences de laboratoire aux réactions vitales. Pour que nous puissions conclure que l'hémolyse se fait *in vivo* par les mêmes procédés qui nous servent à la mettre en évidence *in vitro*, il faudrait que le point cryoscopique du sérum du malade devînt au moins égal à celui de la solution de NaCl où débute l'hémolyse; du moment que tel n'est pas le cas, nos expériences de laboratoire se font nécessairement dans des conditions artificielles, et tout ce que nous sommes scientifiquement en droit de leur demander, c'est de mettre en évidence une altération du globule à laquelle nous puissions rapporter l'anémie cliniquement constatée, mais en sachant bien que nous faisons là une hypothèse, par ailleurs fort vraisemblable. Comme seul l'emploi des hématies déplasmatisées permet d'affirmer une lésion globulaire, c'est du procédé de MM. Widal, Abrami et Brulé que nous nous sommes servi, tout en lui faisant subir quelques modifications dont nous exposerons tout à l'heure l'utilité.

Nous rappellerons rapidement que ce procédé, qu'on trouvera décrit tout au long dans la thèse de Brulé, consiste à recevoir le sang au sortir de la veine dans une solution isotonique d'oxalate de potassium; les auteurs se sont assurés qu'une telle solution ne fragilise pas les hématies à moins que le contact ne soit trop longtemps prolongé; pour éviter toute cause d'erreur de ce fait, nous avons presque toujours fait nos examens immédiatement après avoir recueilli le sang et dans aucun cas les hématies ne sont restées plus d'une demi-heure dans la solution d'oxalate. Le sang oxalaté est centrifugé, puis décanté, et les globules peuvent alors servir, sans qu'il soit nécessaire de les laver au préalable. On prépare une échelle de solutions de NaCl de titre de plus en plus faible en versant dans une série de petits tubes un nombre de gouttes progressivement décroissant d'une solution titrée de NaCl et en complétant les tubes au même volume total, par un nombre de gouttes progressivement croissant d'eau distillée; le volume total du liquide dépend du titre de la solution de NaCl;

c'est ainsi qu'avec la solution à 7 p. 1 000 qui est la plus habituellement employée, le nombre total des gouttes devra être de 70; l'avantage de cette manière de faire est que le numérotage du tube donne immédiatement le titre de la solution qu'il contient; par exemple, le tube qui contient 48 gouttes de la solution de NaCl à 7 p. 1 000 et qu'on a complété à 70 gouttes avec 22 gouttes d'eau distillée, tube qu'on appelle communément le tube 48, correspond à une solution de NaCl à 0,48 p. 100. Si une fragilité globulaire très marquée obligeait à se servir d'une solution de NaCl à 8 p. 1 000, chaque tube devrait être complété, non plus à 70, mais à 80 gouttes. Les gouttes d'eau distillée et celles de la solution chlorurée seront versées avec deux pipettes jumelles, ou, ce qui vaut mieux, avec la même pipette, et il est bon de verser d'abord l'eau distillée pour éviter que par suite d'une diffusion imparfaite du chlorure de sodium, le sang, lorsqu'il tombe dans la couche supérieure du liquide, ne se trouve en contact avec une solution d'un titre en réalité trop faible.

Dans chacun des tubes ainsi préparés, on verse une goutte de globules; l'hémolyse se produit très rapidement, et, au bout de cinq minutes, on peut centrifuger les tubes, et noter les résultats.

Nous avons été conduit à modifier légèrement ce procédé, pour deux raisons principales. Tout d'abord, un procédé ne peut se prêter à une étude quantitative tant soit peu précise que si les résultats qu'il donne sont toujours exactement comparables entre eux: le procédé que nous venons de décrire répond à cette condition en ce qui concerne l'hémolyse initiale; ce que nous appelons ainsi n'est pas, en effet, le point où commence véritablement l'hémolyse: c'est le point où l'hémolyse est assez forte pour que le contenu des tubes se colore d'une façon appréciable à l'œil; or, pour un même degré d'hémolyse, la teinte colorimétrique dépend de la dilution du sang par rapport au liquide hémolysant total; pour que la notation de l'hémolyse initiale ait toujours la même signification, il faut donc maintenir dans un rapport constant le volume total du liquide hémolysant, et le volume du sang introduit. Une telle condition se trouve réalisée dans les procédés usuels, à condition toutefois qu'on se serve, pour verser le sang, de la même pipette qui a servi à verser l'eau distillée et la solution chlorurée; le rapport du sang au liquide hémolysant est alors de 1 à 70, si on emploie une solution chlorurée à 7 p. 1 000; de 1 à 80, si la solution est à 8 p. 1 000.

Il n'en est pas de même pour la notation de l'hémolyse totale;

celle-ci est fournie, en effet, par la disparition macroscopique du dépôt globulaire au fond des tubes d'hémolyse. Or, pour un même degré d'hémolyse, la persistance ou la disparition de ce dépôt dépend du nombre absolu des hématies introduites; ce que nous appelons hémolyse totale n'est pas, en effet, le point où l'hémolyse est véritablement complète, mais le point où le nombre des hématies non détruites devient trop faible pour former au fond du tube un dépôt macroscopiquement appréciable; or, ce nombre étant une fraction constante du nombre total des hématies employées, sa valeur sera d'autant plus forte, pour un même tube, que le nombre total des hématies employées sera lui-même plus grand. Dans un même tube, l'hémolyse pourra donc apparaître comme totale si l'on s'est servi d'une petite goutte de sang, et comme incomplète si la goutte de sang utilisée a un plus grand volume. Pour que la notation de l'hémolyse totale donne des résultats constamment comparables entre eux, il faut donc se servir d'une goutte de sang dont le volume soit constamment le même, et cette condition ne peut être remplie avec des pipettes ordinaires fabriquées extemporanément, et dont la section varie d'une expérience à l'autre.

Nous avons examiné d'autre part quelle était la sensibilité de la méthode habituellement employée; pour cela, nous avons fait tomber avec une même pipette, une goutte de sang dans 70 gouttes d'eau distillée de façon à obtenir la teinte correspondante à l'hémolyse totale, et nous avons cherché de combien il fallait diluer ce liquide pour qu'il cessât de paraître coloré; dans ces conditions, la coloration due à l'hémoglobine disparaît lorsque la dilution dépasse 1/100. Il en résulte qu'*une hémolyse portant sur moins de* 1/100 *des globules* employés, n'arrivera pas à colorer les tubes et *passera systématiquement inaperçue*; or une fragilisation atteignant 1/100 de la masse globulaire totale est déjà considérable et il est certain qu'il y a lieu de compter en pathologie avec des altérations moins accentuées, mais encore fort capables de déterminer dans l'organisme des troubles importants; de telles altérations échappent nécessairement à la méthode telle qu'elle est communément employée et on est ainsi conduit à considérer comme normaux des sangs nettement pathologiques. Pour se placer dans des conditions de sensibilité plus grande, il faut employer un volume de sang relativement considérable par rapport au volume de la solution hémolysante; il y a là d'ailleurs un double avantage puisque, du même coup, on rend plus sensible l'appréciation de l'hé-

molyse totale; s'il y a en effet dans le sang un petit nombre de globules très résistants, ceux-ci auront d'autant plus de chances d'être en nombre suffisant pour former au fond des tubes un dépôt appréciable, qu'on aura employé une plus grosse goutte de sang; si, au contraire, la goutte de sang est petite, l'existence de ces globules très résistants risquera de passer inaperçue.

En résumé, il convient d'employer une goutte de sang d'un volume toujours égal, et qui soit avec le volume de la solution hémolysante dans un rapport constant — pour que la méthode soit correcte — et relativement élevé pour que la méthode soit sensible. De telles conditions sont aisément réalisées dans les laboratoires de physiologie où l'on peut disposer de quantités de sang considérables; nous avons cherché à adopter ces méthodes volumétriques aux besoins de la clinique. Dans ce but, nous nous servons comme pipette à sang du compte-gouttes de Duclaux qui donne pour l'eau distillée à 15°, 100 gouttes par 5 centimètres cubes. Pour verser l'eau distillée et la solution chlorurée, nous avons fait construire une pipette de 2 centimètres cubes divisée en 1/50e de centimètre cube; on compte en 1/50 de centimètre cube au lieu de compter en gouttes, de sorte que le volume de la solution contenue dans chaque tube correspond toujours à 70 divisions de la pipette, c'est-à-dire à 1 centimètre cube 4. C'est ainsi que le tube 50, par exemple, comprendra 50 divisions (c'est-à-dire 1 centimètre cube) de la solution chlorurée à 7 p. 1000, et 20 divisions (c'est-à-dire 0 centimètre cube 4) d'eau distillée; le volume total du liquide contenu dans le tube correspondra ainsi toujours à 70 divisions de la pipette; on verse ensuite dans chaque tube une goutte de globules avec le compte-gouttes de Duclaux. On a ainsi des gouttes de sang d'un volume toujours égal; leur rapport au volume de la solution hémolysante est constant, et ce rapport est environ trois fois plus fort qu'avec la méthode ordinaire, ce qui permet d'apprécier encore des fragilités globulaires portant sur 1 300e de la masse des globules. En outre, ce procédé est extrêmement simple et rapide, et demande plutôt moins de temps que les procédés ordinaires. Enfin, le dépôt des hématies au fond des tubes pouvant être influencé par le diamètre de ceux-ci, il sera bon de se servir constamment de tubes d'un même modèle; nous avons utilisé des tubes de 60 millimètres de hauteur sur 12 millimètres de diamètre.

Pour pouvoir établir une courbe exacte de l'hémolyse, il faut pouvoir exprimer par un chiffre le degré de l'hémolyse dans chaque tube.

Deux méthodes sont ici en présence : la méthode des numérations et la méthode colorimétrique. La première consiste à compter le nombre des hématies que renferme chaque tube par millimètre cube, et à considérer l'hémolyse comme proportionnelle à la diminution progressive de ce nombre ; une telle méthode se heurte à diverses objections ; elle est laborieuse en raison du grand nombre de numérations qu'il faut pratiquer ; nous avons effectué des numérations sur quelques tubes, en vue de vérifier si la diminution du nombre des globules suit une marche parallèle à l'augmentation de l'hémolyse, et nous avons pu constater que de telles numérations, même limitées à quelques tubes, allongent considérablement la durée d'un examen. Une telle perte de temps est déjà, par elle-même, un inconvénient pratique sérieux, mais cet inconvénient devient particulièrement grave quand il s'agit de substances hémolysantes comme la saponine par exemple, dont le pouvoir hémolytique est fonction intime de la durée de contact. D'autre part, pour les petites hémolyses, la diminution du chiffre des globules sera faible et risquera de se trouver dans les limites d'erreur de la méthode elle-même ; c'est ainsi que, pour un sang renfermant 4 000 000 d'hématies par millimètre cube, une hémolyse de 1/300 doit entraîner une diminution d'environ 14 000 globules ; or, une telle variation est inférieure aux fluctuations normales des numérations globulaires et il résulte de là que la méthode des numérations ne peut donner de résultats certains que pour des hémolyses déjà importantes.

Nous nous sommes donc servi de la méthode colorimétrique ; cette méthode a déjà été proposée par Lapique et Vast ; ces auteurs décantent le liquide hémolysé et déterminent au colorimètre l'épaisseur e nécessaire pour obtenir l'égalité de teinte avec un étalon ; puis ils hémolysent complètement les globules restés au fond du tube avec une quantité d'eau distillée strictement égale à la quantité totale du liquide primitif et y ajoutent tout le liquide qui a déjà servi à la colorimétrie ; ils obtiennent ainsi une quantité double de celle de la solution primitive ; un nouvel examen colorimétrique de ce liquide total leur donne une épaisseur e' ; la proportion d'hémoglobine qui a diffusé dans la solution saline est alors représentée par le rapport $\frac{e'}{2e}$. Cette méthode, très précise, est assez longue, car elle exige de multiples déterminations au colorimètre ; en outre, elle est d'une application difficile pour les hémolyses faibles qui teintent la solution en un jaune très clair qui

ne sera comparable que sous une forte épaisseur à la teinte de l'étalon colorimétrique; aussi les auteurs sont-ils conduits à employer une assez forte quantité de sang, puisqu'ils en versent 1 centimètre cube dans chaque tube.

Il nous a semblé préférable d'utiliser un procédé qui soit d'un emploi clinique plus aisé, et, pour cela, de préparer une échelle colorimétrique à laquelle on puisse macroscopiquement comparer les divers tubes où s'est faite l'hémolyse. Nous procédons de la façon suivante : nous versons dans trois ou quatre tubes un volume d'eau distillée égal à celui des solutions contenues dans les divers tubes d'hémolyse, c'est-à-dire 70 divisions de notre pipette; nous ajoutons dans chaque tube une goutte de globules avec le compte-gouttes de Duclaux; nous obtenons ainsi une coloration qui correspond à l'hémolyse totale, et il suffit de diluer cette solution à des titres connus pour avoir une échelle colorimétrique dont chaque échelon corresponde à une fraction bien déterminée de l'hémolyse totale. Nous versons dans neuf tubes, avec une pipette à boule, un nombre progressivement croissant de la solution d'hémolyse totale et un nombre progressivement décroissant de gouttes d'eau distillée, dans les proportions suivantes :

TUBES	NOMBRE de gouttes de la solution d'hémolyse totale.	NOMBRE de gouttes d'eau distillée.	FRACTION de l'hémolyse totale.
1.	1	19	1/20
2.	4	36	1/10
3.	8	32	2/10
4.	12	28	3/10
5.	16	24	4/10
6.	20	20	5/10
7.	24	16	6/10
8.	28	12	7/10
9.	32	8	8/10

Nous ne préparons pas de tubes pour une fraction d'hémolyse supérieure à 8/10e, parce que, au delà de ce tube, la coloration ne peut, à l'œil nu, être distinguée de celle qui correspond à l'hémolyse totale. Nous ne préparons pas non plus de tube où l'hémolyse soit inférieure à 1/20e, et c'est ce tube 1 que nous additionnerons ensuite d'un nombre croissant de gouttes d'eau distillée, en le comparant, au fur et à

mesure de cette addition, aux tubes de résistance dans lesquels l'hémolyse se trouvait être inférieure à 1/20e de l'hémolyse totale.

Le principal avantage de ce procédé est d'employer chaque fois comme étalon colorimétrique, le sang même dont on éprouve la résistance; dans ces conditions, il n'y a pas lieu de tenir compte de la richesse en hémoglobine du sang qu'on étudie, ce qu'on serait obligé de faire si on se servait comme étalon d'une solution colorée choisie une fois pour toutes; or, cette nécessité de tenir compte de la valeur globulaire du sang étudié est la première des critiques que Ribierre adresse aux procédés qui cherchent à mesurer dans chaque tube la perte en hémoglobine: nous croyons donc cette méthode supérieure à celles qui utilisent une solution colorée artificielle, notamment à celle qu'ont proposée MM. Macaigne et Vallery-Radot-Pasteur pour l'étude des hémolysines.

Une seconde objection de Ribierre est que certains globules peuvent, dans une solution donnée, ne laisser échapper qu'une partie de leur hémoglobine, et qu'alors il est impossible d'établir un rapport entre la diminution du nombre des globules et leur perte en hémoglobine. Cette objection touche à une question d'ordre général, au mécanisme même de l'hémolyse; ce mécanisme peut, *a priori*, se concevoir de deux façons différentes : ou bien tous les globules ont la même valeur et la progression de l'hémolyse s'explique par ce fait que l'issue de l'hémoglobine s'opère progressivement, chaque globule ne se vidant que peu à peu de son contenu, et d'autant plus que la solution est plus diluée; ou bien les divers globules sont inégalement résistants, et, dans une solution donnée, les uns sont complètement détruits, alors que les autres restent tout à fait intacts. La solution de ce problème est capitale pour l'interprétation des courbes de résistance : supposons par exemple que pour un sang, par ailleurs normal, l'hémolyse totale ne se produise que dans des solutions extrêmement diluées; suivant que nous aurons adopté l'une ou l'autre des deux hypothèses précédentes, il nous faudra dire ou bien que tous les globules ont acquis une résistance plus forte qui leur permet de conserver encore un peu de leur hémoglobine même dans des solutions très diluées, ou bien qu'il y a dans le sang, outre les globules normaux, un petit nombre de globules très résistants dont la persistance rend compte du retard observé dans l'hémolyse totale. Or, ces deux conclusions sont loin d'avoir la même valeur et les déductions qu'on peut tirer de l'une ou de l'autre sont extrêmement différentes.

La question a été récemment étudiée au point de vue expérimental par Dienes; cet auteur compare, après des hémolyses partielles, le poids du résidu globulaire et la richesse de l'hémoglobine de ce résidu, et il constate que la diminution de ces deux valeurs suit une marche tout à fait parallèle; ses résultats peuvent être résumés dans le tableau suivant :

TITRE de la solution de NaCl.	POIDS du résidu globulaire en grammes.	HÉMOGLOBINE dans le résidu au colorimètre.
P. 100.		
0,9	0,175	100
0,675	0,159	80
0,9	0,0942	100
0,675	0,0873	86,5
0,6	0,0789	83
0,9	0,3045	100
0,675	0,2879	87
0,6	0,2216	70

Dienes conclut de ces chiffres que la valeur globulaire des hématies non détruites ne change pas au cours de l'hémolyse, ce qui implique que ces globules restants sont tout à fait intacts et n'ont perdu aucune partie de leur hémoglobine; malheureusement, le procédé pondéral employé par l'auteur l'oblige à convertir en grammes le taux de l'hémoglobine du résidu, afin de pouvoir le comparer au poids des globules restants; Dienes opère cette conversion en admettant que l'hémoglobine représente 50 p. 100 du poids des globules, mais ce chiffre n'est pas admis par tous les auteurs, et Rusnyak, considérant que l'hémoglobine représente 77 p. 100 du poids des globules, tire des chiffres mêmes de Dienes des conclusions diamétralement opposées.

En vue d'élucider cette question, nous avons institué des expériences analogues à celles de Dienes, mais en substituant la numération à la pesée des globules non hémolysés, de façon à nous affranchir de toute hypothèse sur le poids relatif de l'hémoglobine et des globules. Quelques-uns des tubes à hémolyse sont, avant toute centrifugation, soigneusement agités de façon à rendre leur contenu bien

homogène, puis on en prélève une goutte qu'on dilue au 1/10e ou au 1/20e, et c'est sur ce liquide dilué qu'on fait la numération avec la cellule de Malassez; les tubes sont ensuite centrifugés et on note dans chacun d'eux le degré de l'hémolyse; on peut alors calculer le chiffre de globules qu'on devrait obtenir dans l'hypothèse où l'hémoglobine libérée serait fournie par des globules entièrement détruits, et comparer ce chiffre à celui que fournit la numération. Nos résultats sont contenus dans le tableau suivant :

	Numéro du tube.	Dilution.	Taux de l'hémolyse.	Chiffre moyen de globules dans un carré de Malassez.	CHIFFRE de globules calculé.	Écart.
1	70	1/10	»	293	»	»
	42	»	1/20	244	$293 - 293 \times \frac{1}{20} = 278$	— 34
	40	»	5/10	123	$293 - 293 \times \frac{5}{10} = 146$	— 23
	38	»	7/10	79	$293 - 293 \times \frac{7}{10} = 88$	— 9
2	70	1/20	»	148	»	»
	44	»	1/10	144	$148 - 148 \times \frac{1}{10} = 133$	+ 11
	42	»	4/10	103	$148 - 148 \times \frac{4}{10} = 89$	+ 14
	40	»	7/10	26	$148 - 148 \times \frac{7}{10} = 44$	— 18
3	70	1/10	»	247	»	»
	44	»	2,5/10	206	$247 - 247 \times \frac{2,5}{10} = 186$	+ 20
	42	»	5/10	121	$247 - 247 \times \frac{5}{10} = 124$	— 3
	40	»	7/10	49	$247 - 247 \times \frac{7}{10} = 74$	— 25
4	70	1/20	»	127	»	»
	44	»	1/15	115	$127 - \frac{127}{15} = 118$	— 3
	42	»	3/10	96	$127 - 127 \times \frac{3}{10} = 89$	+ 7
	40	»	7/10	32	$127 - 127 \times \frac{7}{10} = 38$	— 6

On voit que le nombre des hématies diminue dès que commence l'hémolyse, ce qui ne cadre guère avec l'hypothèse que les globules ne laissent échapper qu'une partie de leur hémoglobine ; d'autre part, la diminution du nombre des hématies suit une marche tout à fait parallèle à celle de l'augmentation de l'hémolyse ; le nombre de globules trouvé s'écarte en effet fort peu du nombre théorique calculé, et ces écarts sont tantôt en plus, tantôt en moins, ce qui prouve qu'ils sont dus aux causes d'erreurs inhérentes au procédé employé. On est donc conduit à admettre que le sang renferme des hématies de résistance différente et que c'est la destruction totale des hématies fragiles pour un tube donné qui rend compte de la progression de l'hémolyse. Dans ces conditions, notre procédé colorimétrique donne un chiffre qui représente non seulement la proportion d'hémoglobine libérée, mais encore la proportion des hématies détruites dans chacun des tubes d'hémolyse.

Il est bon de remarquer que le nombre des hématies détruites dans un tube donné ne comprend pas la totalité des hématies dont la fragilité correspond à ce tube ; si, en effet, après centrifugation, on décante le liquide surnageant et qu'on verse sur le dépôt globulaire une solution de même titre, on observe encore une hémolyse qui peut être égale à la précédente. La proportion des hématies fragiles non détruites dépend du rapport entre le liquide hémolysant total et la quantité de sang introduit ; et c'est ainsi que, si l'on emploie de grandes quantités de sang, on peut n'avoir qu'une hémolyse extrêmement légère dans des solutions à 4,2 ou même à 4 p. 1 000 ; nous croyons qu'il faut faire intervenir, pour expliquer ces faits, l'issue des sels globulaires, qui augmentent la concentration du milieu et arrêtent ainsi l'hémolyse.

Le procédé colorimétrique que nous proposons est pourtant passible d'une critique, c'est qu'il n'est pas d'une exactitude rigoureuse ; l'échelle colorimétrique est en effet graduée de 1/10 en 1/10 et il peut arriver que la teinte d'un des tubes d'hémolyse soit intermédiaire à deux des tubes de l'échelle ; dans ces conditions, nous attribuons systématiquement à ce tube une valeur moyenne, ce qui peut constituer une petite erreur. Mais pour qu'une méthode soit acceptable, il suffit que ses causes d'erreur soient moindres que les variations qu'elle se propose de mesurer ; or, tel est bien le cas pour notre procédé colorimétrique, ainsi qu'on peut s'en assurer en comparant les courbes normales d'hémolyse entre elles et avec des courbes pathologiques.

Enfin la colorimétrie ne peut servir à déterminer l'hémolyse totale ;

il n'y a pas, en effet, de différence de teinte appréciable entre une hémolyse qui porte sur plus des 8/10 des globules et une hémolyse totale. Lorsque l'hémolyse dépasse 8/10 on est donc obligé de se baser sur l'aspect macroscopique du dépôt ; malheureusement, c'est là un élément d'une appréciation beaucoup plus délicate que la colorimétrie, et c'est ce qui explique les divergences des auteurs sur ce point spécial de l'hémolyse totale qui, d'ailleurs, n'a pas été jusqu'ici systématiquement étudiée. C'est ainsi que Ribierre considère que l'hémolyse est totale lorsqu'on n'obtient après centrifugation et agitation aucun trouble du liquide surnageant ; pour Brulé, l'hémolyse est totale lorsque le culot de globules rouges disparaît au fond des tubes. Chauffard et Rendu utilisent la même notation et pourtant ils arrivent à des résultats sensiblement différents de ceux des auteurs qui les ont précédés, puisque, là où Ribierre note l'hémolyse totale à 36 et 34, Chauffard et Rendu la reportent jusqu'aux tubes 8 à 16. On comprend, dans ces conditions, que l'étude de l'hémolyse totale n'ait encore donné aucun résultat, alors que l'étude de l'hémolyse initiale s'est déjà montrée si féconde.

Nous nous servons pour l'étude de l'hémolyse très avancée, de deux notations différentes ; le dépôt globulaire forme au fond des tubes d'hémolyse un dépôt rouge, homogène et d'abord assez considérable ; ce dépôt diminue peu à peu de volume, mais en gardant toujours son aspect compact ; mais il vient un tube où le culot change d'aspect et prend la forme d'une couronne dont le centre est vide de tout dépôt ; cet aspect dont la notation est très facile correspond à une diminution marquée dans le nombre des globules non détruits, et peut donc servir de repère dans l'étude de l'hémolyse très avancée ; nous le désignons sous le nom de *stade annulaire* ; à ce moment, si l'on regarde le tube, de haut en bas, sur une feuille de papier bien éclairée servant de fond, on voit en général encore un léger dépôt ; mais un peu plus tard, cette ombre qui subsistait au fond du tube, disparaît à son tour, et l'hémolyse peut alors être dite totale. Mais cette appréciation de la disparition complète du dépôt est assez délicate, et il convient de se placer toujours dans les mêmes conditions d'examen ; on peut alors obtenir pour l'hémolyse totale des valeurs comparables entre elles à condition toutefois — et nous ne saurions assez insister sur ce point — que les gouttes de sang introduites dans les tubes d'hémolyse aient dans tous les examens un volume exactement semblable, ce qui implique la nécessité d'une pipette type choisie une fois pour toutes.

CHAPITRE III

LES COURBES NORMALES D'HÉMOLYSE PAR LES SOLUTIONS HYPOTONIQUES

Pour établir les courbes normales d'hémolyse, nous avons examiné le sang de onze individus adultes, et ne paraissant présenter aucune tare de leurs différents organes. Le tableau ci-joint contient les résultats obtenus.

Il résulte de ce tableau que l'hémolyse initiale apparaît dans les tubes 46 et 48 ; nous n'avons jamais vu l'hémolyse ne débuter qu'aux tubes 44 ou 42, comme le fait est signalé dans les thèses de Ribierre et de Brulé, ou dans l'article de Chauffard et Rendu ; ces derniers auteurs notent même dans un cas l'hémolyse initiale au tube 38. Ces divergences doivent être mises sur le compte de la différence de technique, et en particulier sur le compte de ce fait que l'emploi d'une quantité relativement importante de sang permet de mettre en évidence des hémolyses minimes.

Le stade annulaire apparaît dans les tubes 30, 32 et 34 ; quant à l'hémolyse totale, nous la constatons en général dans les tubes 28, 30 et 32 ; une fois tout dépôt avait disparu au tube 34. Ces chiffres sont, dans l'ensemble, d'accord avec ceux de Ribierre ; mais ils s'écartent notablement de ceux de Chauffard et Rendu qui reportent l'hémolyse totale aux tubes 8 à 16. Ceci s'explique par ce fait que la notation de l'hémolyse totale dépend, dans une large mesure, des conditions dans lesquelles on la pratique ; l'essentiel, dans ces conditions, n'est pas de rechercher l'hémolyse totale réelle, mais plutôt d'obtenir un point de repère comparable d'une expérience à l'autre ; dans les conditions précises où nous nous sommes placés, nous avons toujours vu la disparition du dépôt globulaire se faire au plus tard au tube 28.

Résistance globulaire aux solutions de NaCl à 7 p. 1 000

Numéros des tubes.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
52.	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
50.	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
48.	»	1/60	»	»	»	»	1/150	1/200	»	1/250	1.250
46.	1/120	1/30	1/80	1/150	1/70	1/200	1/100	1 20	1/70	1 60	1 70
44.	1 50	1 10	1/20	1/20	1 15	1/60	1/10	2,5 10	3/10	1 20	1/15
42.	1/20	4/10	1/15	1,5/10	4/10	1/20	4/10	5/10	5 10	2,5/10	3/10
40.	2/10	7/10	1,5/10	5/10	7/10	5/10	7/10	7/10	8 10	7/10	7/10
38.	7/10	8/10	4/10	7/10	8/10	7/10	8/10	8/10	»	8/10	8/10
36.	8/10	»	7/10	8/10	»	8/10	»	»	»	»	»
34.	»	»	8/10	»	Hémolyse totale.	»	Stade annulaire.	Stade annulaire.	»	»	Stade annulaire.
32.	Stade annulaire.	»	»	Hémolyse totale.	»	Hémolyse totale.	Hémolyse totale.	Hémolyse totale.	Stade annulaire.	Stade annulaire.	Hémolyse totale.
30.	Hémolyse totale.	Stade annulaire.	Hémolyse totale.	»	»	»	»	»	Hémolyse totale.	Hémolyse totale.	»
28.	»	Hémolyse totale.	»	»	»	»	»	»	»	»	»
26.	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
24.	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»

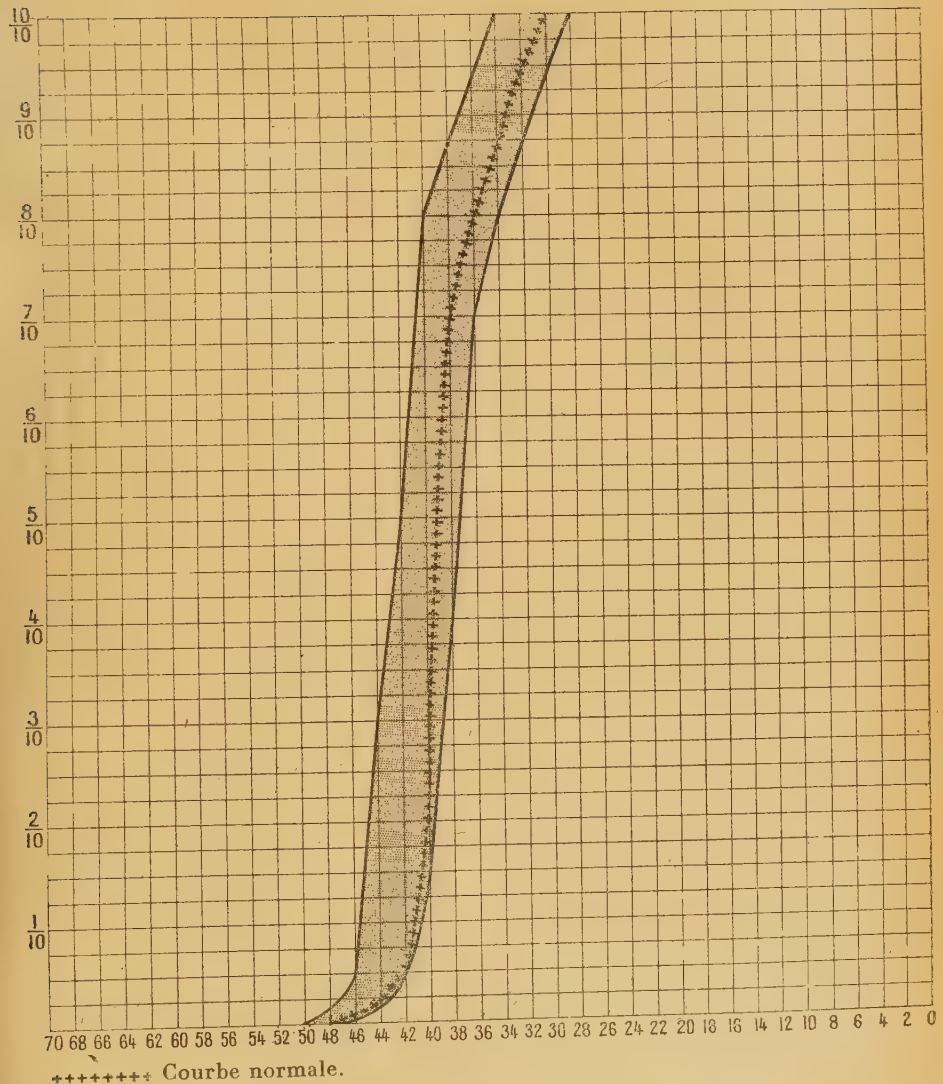
En relevant, dans notre série de normaux, les valeurs maxima et minima de l'hémolyse pour chaque tube, nous obtenons le tableau suivant qui représente les limites extrêmes des oscillations normales de l'hémolyse :

NUMÉROS DES TUBES	HÉMOLYSE MAXIMA	HÉMOLYSE MINIMA
52	»	»
50	»	»
48	1/60	»
46	1/20	1/200
44	3/10	1/60
42	5/10	1/20
40	8/10	1,5/10
38	»	4/10
36	»	7/10
34	Stade annulaire et hémolyse totale.	8/10
32	»	»
30	»	Stade annulaire.
28	»	Hémolyse totale.
26	»	»

Ces chiffres peuvent être représentés graphiquement : il suffit en effet de porter en abscisse le numéro des tubes, et ordonnée le pourcentage de l'hémoglobine libérée dans chaque tube, pour obtenir une courbe représentant la marche de l'hémolyse. En utilisant de la même façon les valeurs extrêmes fournies par le tableau précédent, on obtient deux courbes qui limitent le champ normal de l'hémolyse. Nous représentons, p. 31, ce champ, ainsi qu'une courbe type de l'hémolyse normale, construite d'après les chiffres de notre premier sujet.

Si l'on compare cette courbe à celles qu'ont représentées Ribierre d'une part, Chauffard et Rendu d'autre part, on constate entre elles une différence appréciable. Les courbes de ces auteurs frappent en effet par leur irrégularité, et ne mettent pas en évidence le caractère fondamental des courbes d'hémolyse, c'est-à-dire *leur forme en S italique très allongée* : la courbe commence par monter peu, puis subit une ascension brusque, et se termine par une nouvelle ligne de plus faible pente.

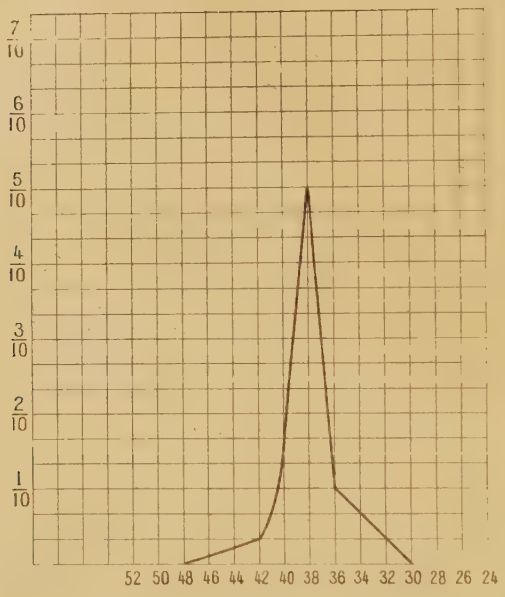
Il y a là un aspect très particulier, qu'avait déjà autrefois signalé Lapicque et dont l'interprétation est facile à donner : si l'on porte en effet en ordonnée, non plus la valeur totale de l'hémolyse dans chaque



COURBE I

Résistance aux solutions salines chez les normaux.

tube, mais l'augmentation que subit l'hémolyse d'un tube à l'autre, on obtient une courbe qui représente la répartition des hématies en fonction de leur fragilité. Or cette courbe (courbe II), a, chez les individus normaux, une forme du clocher assez aigu ; elle présente donc un *maximum* qui indique que les hématies à résistance moyenne sont en plus grand nombre que les hématies extrêmes très fragiles ou très résistantes ; malgré donc que les hématies soient différentes les



COURBE II

unes des autres, il y a pourtant entre elles un certain équilibre qui les fait se grouper autour d'une valeur moyenne, et nous montrerons qu'il y a un type d'altérations pathologiques qui consiste justement dans la rupture de cet équilibre.

Nous avons montré, après d'autres auteurs, que ces différences dans la résistance des hématies sont fonction de leur âge, les hématies jeunes étant les plus résistantes, puis devenant de plus en plus fragiles à mesure qu'elles avancent en âge.

Cette conception permet de comprendre comment se règle automatiquement l'hémolyse physiologique ; il est probable que celle-ci sur-

vient lorsque les hématies, au cours de leur vieillissement progressif, finissent par atteindre un degré de fragilité qui correspond à l'état d'intensité des facteurs hémolysants permanents de l'organisme; à ce moment, les hématies sont automatiquement détruites.

L'aspect des courbes d'hémolyse suscite encore une autre hypothèse sur les conditions de vie des globules rouges. Si la fragilisation par vieillissement se faisait d'une façon continue, comme il est probable que l'hématopoièse est elle-même continue, il devrait y avoir un même nombre d'hématies fragiles pour tous les titres des solutions hypotoniques; l'intensité de l'hémolyse serait alors une fonction linéaire de la concentration de la solution hémolysante; nos deux courbes seraient remplacées, la première par une ligne droite régulièrement ascendante, la seconde par une parallèle à l'axe des X. Comme il n'en est pas ainsi, il faut admettre que la fragilisation est discontinue, d'abord rapide pour les hématies jeunes, puis lente pour les hématies adultes, et enfin de nouveau rapide pour les hématies vieilles. Et il est possible qu'il s'agisse là d'un cas particulier d'une loi biologique générale et que les divers éléments de l'organisme, soumis à des variations aux périodes extrêmes de leur existence, se trouvent, pendant leur âge adulte, dans un état d'équilibre au cours duquel leur constitution ne subit pas de changements appréciables.

CHAPITRE IV

LES PRINCIPAUX TYPES DES COURBES DE RÉSISTANCE A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE

Dans ce chapitre, nous étudierons simplement les modalités anormales que peut présenter à l'état pathologique l'hémolyse par les solutions hypotoniques, sans entrer pour le moment dans aucun détail sur les diverses affections dans lesquelles ces formes anormales peuvent être rencontrées.

Nous étudierons successivement les diminutions de résistance, les augmentations de résistance, et l'allongement de la courbe d'hémolyse.

§ I. — Les diminutions de résistance.

Les courbes fournies par des hématies à résistance diminuée peuvent affecter deux types extrêmes ; dans le premier, c'est la courbe tout entière qui se trouve reportée vers la gauche, mais en ne subissant que de légères modifications de forme et en restant ainsi à peu près parallèle aux courbes-étalons fournies par les sujets normaux. Dans le deuxième type, au contraire, la courbe est déformée : sa partie moyenne n'est pas modifiée, mais sa partie initiale s'allonge de façon à dépasser plus ou moins notablement les limites normales.

Un exemple du premier type nous est fourni par une malade atteinte d'anémie pernicieuse cryptogénétique ; il s'agissait d'une femme dont le chiffre des globules était tombé à 680000 par millimètre cube ; son tableau de résistance globulaire était le suivant :

NaCl 7 p. 1 000.

56.	0	40.	Stade
54.	1/70		annul.
52.	1/30	38.	»
50.	1/10	36.	»
48.	3/10	34.	Hém.
46.	7/10		totale
44.	8/10	32.	»
42.	»	30.	»

Une telle courbe est tout à fait normale dans sa forme, mais tous ses termes sont reportés en des points d'hémolyse plus forte; on aurait une courbe tout à fait analogue si on éprouvait des hématies normales avec une solution de NaCl d'un titre un peu inférieur à 7 p. 1 000. Un tel aspect de la courbe signifie que toutes les hématies sont fragilisées, puisque, dans tous les tubes, le nombre des hématies détruites est plus grand qu'il ne l'est normalement. Il s'agit donc d'une *hyporésistance globale.*

Dans un second type d'hyporésistance, au contraire, les hématies restent en majeure partie normales; il n'y en a qu'un petit nombre de fragiles; la proportion qui existe entre les divers globules est alors rompue, et la courbe se déforme. Un exemple typique de cette forme de courbe nous sera fourni par un brightique azotémique présentant d'autre part un syndrome d'anémie pernicieuse aplastique, avec 790 000 globules rouges par millimètre cube.

NaCl 7 p. 1 000.

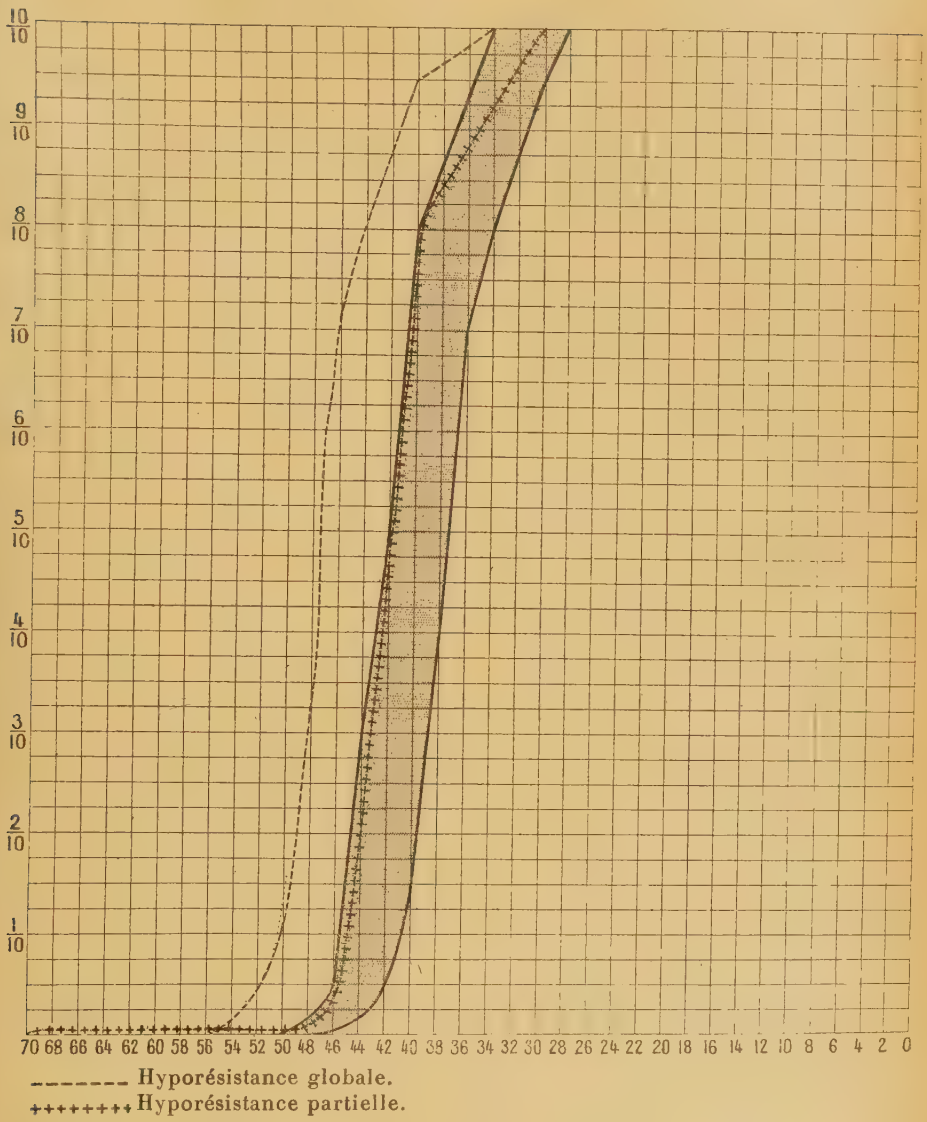
70.	»	48.	1/100
68.	»	46.	1/30
66		44.	2/10
64		42.	5/10
62		40.	8/10
60		38.	»
58	1/200	36.	»
56		34.	»
54		32.	»
52		30.	Hém.
50			totale

On remarquera que toute la première partie de la courbe se transforme en une parallèle à l'axe des X. Cet aspect est assez fréquent; il résulte de ce fait que ce sont toujours les mêmes hématies qui sont

détruites dans toute une série de tubes successifs, mais que, dans notre exemple, il n'y a pas plus de globules hémolysés dans le tube 50 que dans le tube 66; il y a donc dans ce sang un petit nombre d'hématies très fragiles, puisqu'elles sont détruites jusque dans une solution de NaCl à 6,6 p. 1000, mais toutes les autres sont normales; il s'agit d'une *hyporésistance partielle*. Quant au pourcentage au moins approximatif des globules fragiles, il est donné immédiatement par la valeur de l'hémolyse dans les tubes 66 à 52; il y a dans ce sang environ 1/200 de globules fragiles; cette valeur est approximative et doit être considérée comme un minimum, en raison de ce fait, sur lequel nous avons déjà insisté, que les hématies dont la fragilité correspond à un titre donné de la solution chlorurée, ne sont pas toutes détruites dans cette solution : néanmoins, les conditions restant égales d'un examen à l'autre, la valeur de l'hémolyse est du même ordre de grandeur que le nombre des hématies fragiles.

Ce dernier aspect des courbes d'hémolyse montre en outre la nécessité qu'il y a à posséder une méthode suffisamment sensible : si l'hémolyse allait constamment en diminuant à mesure qu'on s'adresse à des solutions plus concentrées, les fragilités que les méthodes usuelles ne permettent pas d'apprécier, ne pourraient guère dépasser l'étendue de quelques tubes. Au contraire, avec l'allure que prennent un certain nombre de courbes, l'erreur résultant d'une méthode trop peu sensible peut être considérable; c'est ainsi que, dans l'exemple que nous venons de citer, les méthodes usuelles, dont la sensibilité n'excède pas 1/100, placeraient l'hémolyse initiale au tube 48, et conduiraient par suite à considérer comme normal un sang dont la fragilité réelle s'étend jusqu'au tube 66, et qui est par conséquent nettement pathologique.

Il est difficile d'établir si une valeur pronostique particulière doit être attribuée à chacun des deux types d'hyporésistance globulaire que nous venons d'étudier; pour déterminer dans l'organisme la destruction globulaire, deux facteurs interviennent en effet : l'abaissement du seuil de l'hémolyse d'une part, et le nombre des hématies altérées d'autre part; notre première courbe nous indique que le nombre des hématies fragiles est considérable, puisque presque toutes sont altérées; notre seconde courbe nous montre surtout un abaissement très marqué de l'hémolyse initiale. Malheureusement, dans l'état actuel des choses, il est impossible de savoir lequel de ces deux facteurs joue, dans la destruction globulaire effective, le rôle prépondérant; tout ce que



COURBE III

Les principaux types de fragilité globulaire.

nous pouvons dire, c'est que, à égalité de seuil d'hémolyse, les courbes du premier type doivent être en rapport avec des destructions globulaires plus intenses, et comporter par suite un plus mauvais pronostic. Il ne faut pas oublier en outre que ce pronostic des états anémiques dépend non seulement des phénomènes de destruction sanguine, mais au moins autant des processus de régénération et, à ce point de vue, on peut tirer de la forme des courbes des conclusions sur lesquelles nous aurons à revenir. En fait les malades qui nous ont servi d'exemple pour l'établissement de nos deux types de courbes, ont présenté tous les deux des anémies sévères, à marche progressive et aboutissant assez rapidement à la mort.

§ II. — Les augmentations de résistance.

Nous n'aurons guère ici qu'à répéter ce que nous venons de dire pour les diminutions de résistance. Nous retrouvons en effet ici deux types de courbes tout à fait analogues.

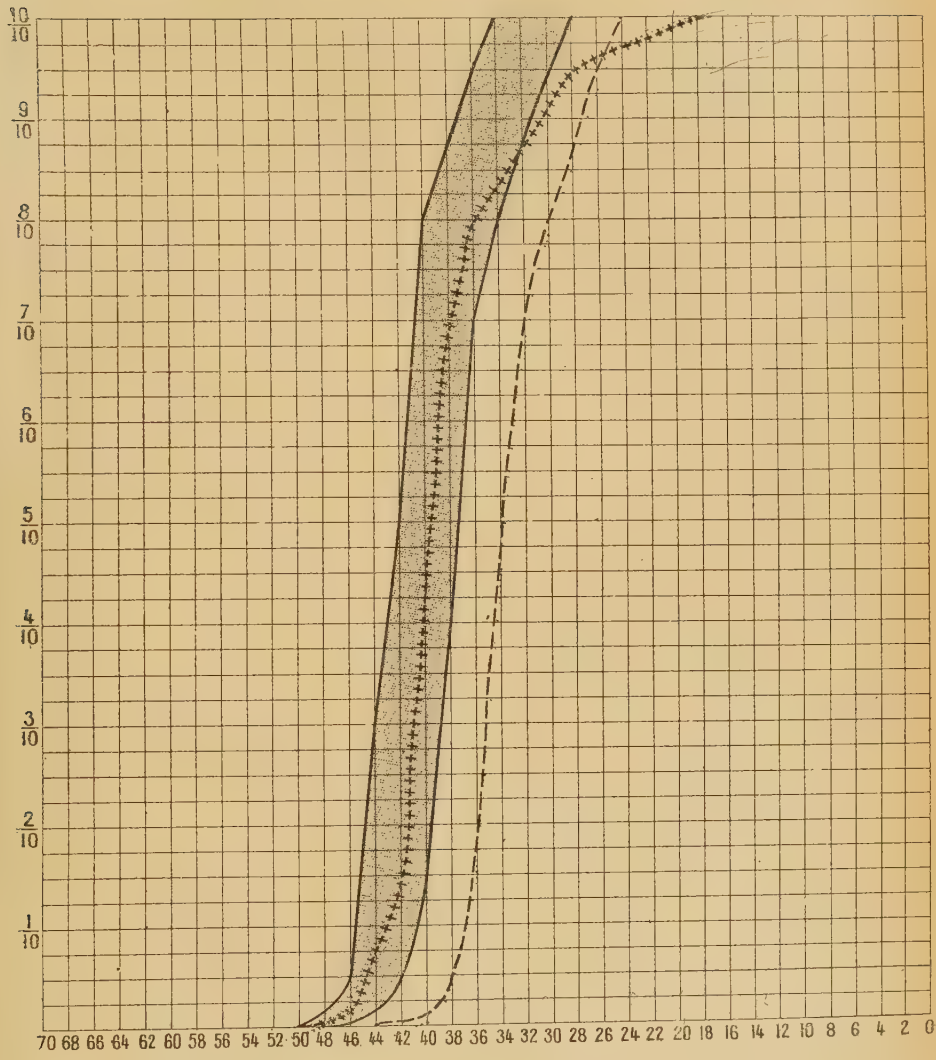
Comme tout à l'heure, le premier type est représenté par des sangs dont toutes les hématies sont devenues hyperrésistantes et dont la courbe est, par suite, reportée en masse vers la droite mais, sans subir de modifications appréciables dans sa forme. C'est ce type que revêt, dans la très grande majorité des cas, l'augmentation de résistance des ictériques. Un exemple typique nous en sera fourni par un saturnin, travaillant dans le plomb depuis dix ans, et que nous avons examiné alors qu'il terminait une colique de plomb.

NaCl 7 p. 1 000.

48.	»	42.	1/300
46.	»	40.	1/100
44.	»	38.	1/20
36.	2/10	26.	Stade
34.	5/10		annul.
32.	7/10	24.	Hém.
30.	8/10		totale
28.	»	20.	»

Nous sommes ici en présence d'une courbe dont tous les éléments sont nettement en dehors des limites normales, et qui a cependant conservé sa forme.

Dans le deuxième type, l'augmentation de résistance ne porte que



COURBE IV

Les principaux types d'hyperrésistance globulaire.

sur un petit nombre de globules, et l'on voit alors la partie terminale de la courbe se déformer en s'allongeant plus ou moins considérablement. Un exemple nous en sera fourni par un syphilitique secondaire en pleine éruption.

NaCl 7 p. 1 000.

50	»	30	»
48	1/250	28	Stade annul.
46	1/70		
44	1/15	26	»
42	1,5/10	24	»
40	4,5/10	22	»
38	7/10	20	»
36	8/10	18	Hém. totale
34	»		
32	»	16	»

Dans ce cas, seule la partie terminale de la courbe est modifiée.

Une telle augmentation de résistance, ne portant que sur un petit nombre de globules, est un fait extrêmement fréquent, tant au cours des états anémiques, que dans diverses affections aiguës ou chroniques. Elle peut résulter d'une hyperrésistance acquise de quelques hématies, ne différant que quantitativement de l'augmentation de résistance qu'on observe au cours de l'ictère; mais nous verrons, en étudiant les courbes du sang en voie de régénération, que cette modalité de l'hyperrésistance est le plus souvent liée à la présence dans le sang de formes globulaires jeunes.

§ III. — L'allongement de la courbe.

On a vu que les courbes d'hémolyse normale subissent vers leur partie moyenne une ascension brusque dépendant de ce fait que la majeure partie des hématies se groupe autour d'une certaine résistance moyenne.

Or, si l'on se reporte au tableau des hémolyses normales, on voit que cette ascension brusque correspond à une différence d'hémolyse entre deux tubes voisins qui est en général de 3/10 ou de 4/10, la valeur de 2,5/10 représentant un minimum qui n'est que rarement atteint.

Mais à l'état pathologique, il n'en va plus de même, et il arrive assez souvent que l'hémolyse ne progresse que d'une façon très lente,

et que la différence de ses valeurs entre deux tubes voisins reste constamment au-dessous du minimum normal. Ce fait avait déjà été remarqué dans les ictères hémolytiques; M. Chauffard l'avait signalé dans ses premières publications sur l'ictère hémolytique congénital, et MM. Widal, Abrami et Brulé l'ont également constaté au cours de l'ictère hémolytique acquis. M. Chauffard est depuis revenu sur sa première opinion et a contesté que cet allongement de la courbe ait une valeur quelconque; pour lui en effet, l'hémolyse totale ne se fait que dans les tubes 8 à 16; il s'exprime alors en ces termes : « Il convient d'apporter une atténuation à ce que l'un de nous avait écrit à propos des ictères hémolytiques : la prolongation de l'hémolyse pendant 14 à 16 tubes n'avait été considérée comme anormale que parce qu'elle était comparée à la moyenne de 5 à 6 tubes donnée comme normale par les auteurs. Or, il n'en est rien, et, si l'on recherche avec précision le point terminal de l'hémolyse, on voit qu'il est bien plus reculé vers la droite que ce qui avait été admis jusqu'à présent, et qu'il n'y a donc pas lieu de considérer cette forme du tracé comme ayant une signification pathologique. » Nous ne pouvons souscrire à cette opinion, et nous ne croyons pas qu'on puisse assimiler deux courbes simplement en se basant sur le nombre de tubes qui séparent l'hémolyse initiale de l'hémolyse totale; dans les allongements de courbe que nous avons en vue, le fait capital est la progression lente de l'hémolyse, l'absence du bond brusque que fait la courbe normale vers sa partie moyenne. Un tel aspect signifie que les hématies ne se groupent plus autour d'une résistance moyenne, et qu'elles sont ainsi devenues plus dissemblables entre elles qu'à l'état normal. Une malade atteinte d'anémie splénique d'origine inconnue, présentait un exemple très net de cette forme de courbe.

NaCl 7 p. 1 000.

54	»	34	7/10
52	1/250	32	8/10
50	1/150	30	»
48	1/40	28	»
46	1/20	26	»
44	1/10	24	»
42	2/10	22	Stade annul.
40	3/10		
38	4/10	20	»
36	6/10		

On voit que l'hémolyse augmente lentement, ne progressant en général que de 10 p. 100 d'un tube à l'autre, l'écart maximum étant de 20 p. 100 entre les tubes 38 et 36.

L'allongement de la courbe est un phénomène assez fréquent; il n'a guère été signalé jusqu'ici que dans les ictères hémolytiques, mais il est presque de règle au cours des états anémiques; dans ces conditions, ce doit être un signe, ou d'altération globulaire, ou de régénération sanguine. Or, nous n'avons jamais constaté ce signe dans des sangs en voie de rénovation à la suite d'abondantes hémorragies, ce qui permet d'écarter la seconde des hypothèses que l'on pourrait faire sur sa signification. Par contre, il est très facile de réaliser l'aspect des courbes en soumettant les globules à des causes d'altération. Il suffit, par exemple, de les abandonner purement et simplement à la glacière ou même à la température du laboratoire.

Voici, par exemple, les modifications subies par un sang après vingt-quatre heures de séjour au laboratoire :

Globules frais.		*Globules au bout de 24 heures.*	
50.	»	70.	1/15
48.	1/150	68.	1/10
46.	1/100	66.	»
44.	1/10	64.	2/10
42.	4/10	62.	»
40.	7/10	60.	»
38.	8/10	58.	3/10
36.	»	56.	»
34.	Stade annul.	54.	»
32.	Hém. totale.	52.	4/10
30.	»	50.	»
		48.	»
		46.	5/10
		44.	6/10
		42.	7/10
		40.	8/10
		38.	Stade annul.
		36.	Hém. totale.
		34.	»

L'altération que nous étudions est ici portée à son maximum, puisque, à certains endroits de la courbe, il faut trois tubes pour que l'hémolyse augmente de 1/10. Il résulte de là que l'allongement de la

courbe est, au moins dans un certain nombre de cas, l'indice d'une lésion globulaire : le plus souvent, il coexiste avec un abaissement de l'hémolyse initiale qui suffit à lui seul à affirmer l'existence d'une altération des hématies. Mais il arrive parfois que l'allongement de la courbe soit le seul symptôme qu'on puisse relever dans l'examen d'un sang ; il en était ainsi chez une seconde malade atteinte d'anémie splénique et chez laquelle l'hémolyse initiale n'était nullement abaissée.

NaCl 7 p. 1 000.

50.	»	32.	8/10
48.	1/30	30.	»
46.	1/15	28.	»
44.	1,5/10	26.	»
42.	3/10	24.	»
40.	4/10	22.	Stade annul.
38.	5/10		
36.	6/10	20.	»
34.	7/10		

Nous croyons que de telles courbes répondent à une altération globulaire probablement légère et qui est comme le premier stade de l'hypo résistance du sang. Nous avons pu en effet obtenir une courbe assez analogue en abandonnant des globules à eux-mêmes pendant quelques heures seulement ; dans ces conditions, le tube où se fait l'hémolyse initiale ne change pas, mais on observe un certain allongement de la courbe.

Globules frais.		*Globules au bout de 3 heures.*	
50.	»	50.	»
48.	1/300	48.	1/200
46.	1/100	46.	1/50
44.	1/15	44.	1/10
42.	2/10	42.	3/10
40.	5/10	40.	5/10
38.	7/10	38.	7/10
36.	8/10	36.	8/10
34.	Stade annul.	34.	Stade annul.
32.	Hém. totale.	32.	Hém. totale.
30.	»	30.	»

On peut suivre ici le processus suivant lequel la courbe s'allonge ; la cause d'altération ayant été minime, les hématies à résistance forte n'ont pas été touchées ; au contraire, les hématies à résistance faible se sont un peu fragilisées ; l'hémolyse étant alors plus forte dans les premiers tubes et ne changeant pas dans les derniers, il en résulte que l'écart entre les tubes diminue ; avec les globules frais, l'écart maximum était de 3/10 entre les tubes 42 et 40 ; au bout de trois heures, cet écart n'était plus que de 2/10. Nous croyons donc qu'il y a lieu désormais de tenir compte de cet allongement des courbes d'hémolyse et d'en faire, dans la majorité des cas, un petit signe d'altération desglobules. Cependant, cette règle n'est pas absolue et certaines augmentations de résistance peuvent également rompre l'équilibre globulaire, comme en témoigne le cas suivant de cirrhose alcoolique hypertrophique avec ictère franc polycholique.

NaCl 7 p. 1 000.

44	»	26	5/10
42	1/40	24	7/10
40	1/30	22	8/10
38	1/20	20	»
36	1/10	18	»
34	2/10	16	Stade annul.
32	3/10		
30	4/10	14	»
28	4,5/10		

L'allongement de la courbe peut donc être lié aux modifications que subissent les rapports des hématies entre elles au cours des augmentations de résistance, et c'est peut-être ainsi qu'il faut interpréter certains ictères peu accentués et où la résistance initiale n'est pas diminuée ; un exemple en sera fourni par une malade chez laquelle des poussées d'ictère léger apparaissaient par périodes au cours de l'évolution d'une cirrhose alcoolique hypertrophique.

NaCl 7 p. 1000.

50	«	36	7/10
48	1/300	34	8/10
46	1/150	32	»
44	1/20	30	»
42	1/10	28	Stade annul.
40	3/10		
38	5/10		

En résumé, l'allongement de la courbe d'hémolyse, traduisant une modification dans les proportions normales des hématies, est un signe d'altération sanguine, et on l'observe avec une fréquence particulière quand cette altération se manifeste par une diminution de résistance.

§ IV. — Les types associés

Nous avons ainsi étudié les *types élémentaires* présentés par les courbes d'hémolyse à l'état pathologique ; mais il est relativement rare que ces types soient constatés à l'état pur, et le plus souvent ils s'associent entre eux de façon variable. Nous avons déjà signalé que l'allongement de la courbe accompagne d'ordinaire les diminutions et peut parfois coexister avec les augmentations de résistance. Nous devons encore insister sur un type particulièrement fréquent qui résulte de l'association de l'abaissement de la résistance initiale, de l'allongement de la courbe et de l'augmentation de la résistance totale. Ce type se trouvait réalisé chez un malade atteint d'anémie pernicieuse cryptogénétique.

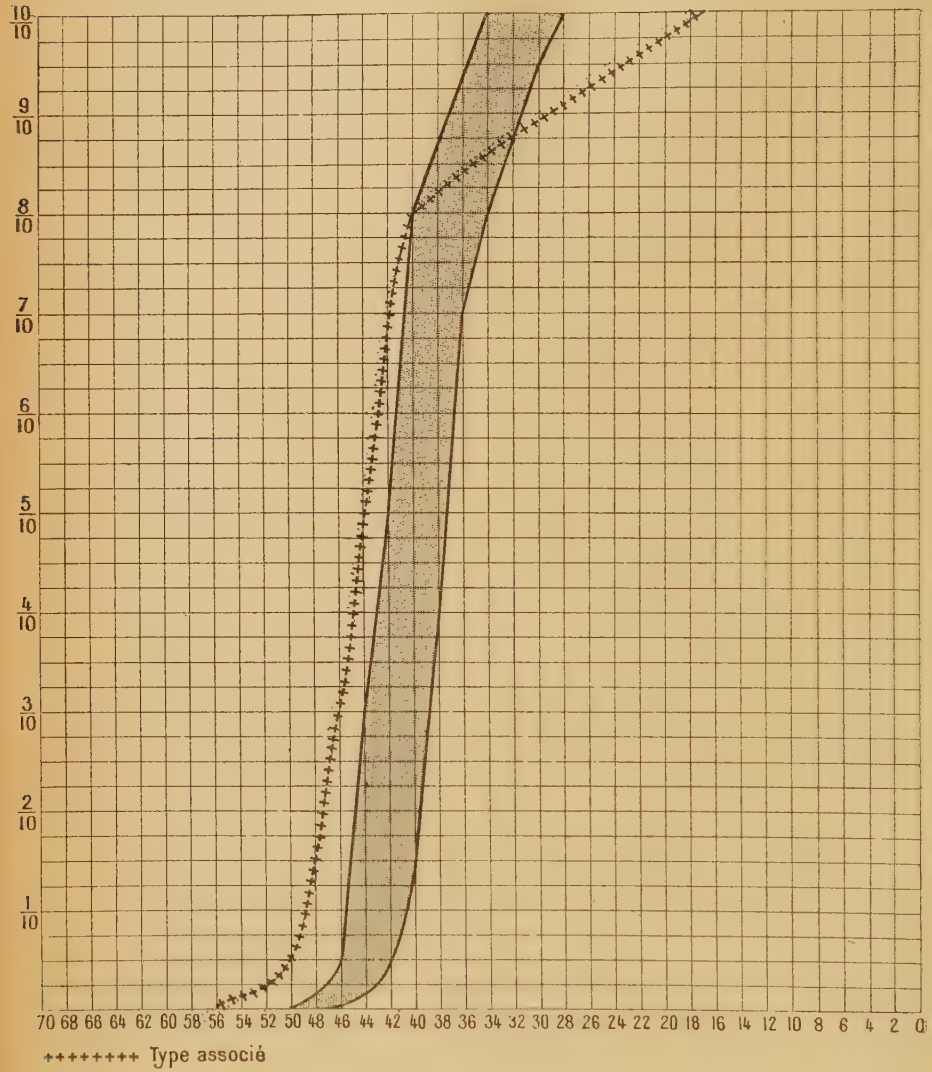
NaCl 7 p. 1 000.

54	1/70	36	»
52	1/40	34	»
50	1/20	32	»
48	1,5/10	30	»
46	3/10	28	»
44	5/10	26	»
42	7/10	24	Stade annul.
40	8/10		
38	»	22	»

Il résulte de là une courbe d'un aspect assez particulier, et dont nous discuterons plus tard la signification. (Courbe v.)

En résumé, ce qui est important, c'est que les divers segments de la courbe d'hémolyse ont une individualité et une indépendance ; ils peuvent varier dans le même sens, lorsque les hématies ont toutes subi la même altération ; mais lorsque un petit nombre seulement d'héma-

ties sont lésées, les variations ne portent que sur un segment de la courbe ; et il peut même arriver que les divers segments varient en



COURBE V

sens inverse, indiquant ainsi que les hématies sont le siège des modifications opposées. De telles conclusions ne peuvent résulter que de

l'étude des courbes d'hémolyse prises dans leur ensemble, et l'on saisit ici l'intérêt d'une méthode quantitative permettant de pénétrer plus avant dans les modifications d'équilibre qui peuvent survenir entre les divers groupes de globules du sang.

CHAPITRE V

L'HÉMOLYSE PAR LA SAPONINE

Nous nous sommes proposé de chercher comment se comportait l'hémolyse par la saponine chez les sujets normaux et dans un certain nombre d'états pathologiques. Nous n'avons trouvé sur ce sujet qu'un seul travail d'ensemble, c'est celui de Mac Neil. Cet auteur se sert d'une solution de saponine contenant 0 gr. 004 pour 100 centimètres cubes de NaCl à 8,5 p. 1 000. Il prépare ensuite trois tubes contenant respectivement 0 cm^3 06; 0 cm^3 08 et 0 cm^3 12 de cette solution qu'il étend à 2 centimètres cubes avec une solution chlorurée à 8,5 p. 1 000: puis il verse 0 cm^3 5 d'une émulsion de globules préparée de façon à renfermer au total 50 000 000 d'hématies. Il laisse deux heures à l'étuve à 37° et pratique ensuite des numérations dans les différents tubes; c'est la diminution du nombre des globules rouges qu'il prend comme évaluation de l'hémolyse. Avec cette méthode, le résultat le plus net qu'il ait obtenu, c'est la diminution de la résistance à la saponine dans les ictères par rétention; dans les anémies pernicieuses et secondaires, il trouve en général une faible hyporésistance; enfin, au cours du diabète, on observerait d'une façon habituelle une augmentation de la résistance globulaire vis-à-vis des solutions de saponine.

Nous avons déjà dit que le procédé des numérations était difficilement applicable à des recherches tant soit peu précises. Aussi avons-nous préféré procéder pour l'hémolyse par la saponine comme pour l'hémolyse par les solutions hypotoniques, c'est-à-dire en nous servant d'une série de tubes où la concentration de la saponine aille régulièrement en croissant, de façon à pouvoir suivre colorimétriquement la marche de l'hémolyse. Nous étions ainsi conduits à utiliser une solution de saponine d'un titre tel que l'échelle complète de l'hémolyse pût être obtenue en employant des quantités ne dépassant pas 1 cm^3 4; utilisant ainsi la même quantité de liquide hémolysant total et les mêmes gouttes de sang que dans l'hémolyse par les solutions hypotoniques, la même échelle colorimétrique pouvait servir pour les deux déterminations. Au début de ces recherches nous avons

utilisé des hématies déplasmatisées, mais non lavées, comme celles dont on a coutume de se servir pour déterminer la résistance globulaire aux solutions hypotoniques. Dans ces conditions, on laisse autour des globules une petite quantité de sérum qui influe sur leur résistance aux solutions de saponine. Aussi, pour éviter cet inconvénient, nous servons-nous à présent des globules séparés de leur plasma et lavés trois fois dans du chlorure de sodium à 9 p. 1 000. Nous donnerons néanmoins les résultats de nos premiers travaux, car une étude comparée nous a montré que le lavage ne modifie pas le sens des variations pathologiques, et que si, par exemple, on constate une hyporésistance en se servant de globules simplement déplasmatisés, on la trouve également avec les globules lavés. Néanmoins, il est plus logique de ne se servir dorénavant que de globules plusieurs fois lavés.

Avec les hématies non lavées, nous avons employé une solution de saponine à 1/6 250 dans du chlorure de sodium à 9 p. 1 000; on l'obtient facilement en établissant une solution mère à 1/250 dont on fait ensuite des dilutions au 1/25. Il y a intérêt à ne pas préparer une trop grande quantité de la solution de saponine, car son pouvoir hémolytique baisse légèrement par le vieillissement. Il est bon en outre de la contrôler de temps en temps en la faisant agir sur des globules normaux. Pour établir la série des tubes à hémolyse, nous versons avec une pipette graduée les quantités suivantes de la solution de saponine :

0 cm³ 02 ; 0,04 ; 0,06 ; 0,1 ; 0,15 ; 0,2 ; 0,25 ; 0,3 ; 0,35 ; 0,4 ; 0,5 ; 0,6 ; 0,7; 0,8 ; 0,9 ; 1 ; 1,1 ; 1,2.

et nous complétons chaque tube à 1 cm³ 4, c'est-à-dire à la division 70 de la pipette, avec de la solution chlorurée à 9 p. 1 000; nous versons ensuite dans chaque tube une goutte de globules avec le compte-gouttes de Duclaux. Les tubes sont ensuite portés à l'étuve à 37, où ils sont laissés une demi-heure. Ce dernier point est important, car l'hémolyse par la saponine est fonction de la durée de contact et de la température; nous nous sommes assuré d'ailleurs qu'on obtient des résultats très différents si on laisse les tubes cinq minutes à la température du laboratoire, ou une demi-heure à l'étuve. Lorsque la série de tubes ainsi préparés n'est pas suffisante, il est facile de s'adresser à des solutions plus diluées; on prépare extemporanément une solution à 1/125 000 en versant, par exemple, 1 centimètre cube de la solution

à 1/6 250 dans 19 centimètres cubes de NaCl de 9 p. 1 000 ; on emploiera alors de cette nouvelle solution les doses suivantes :

0,02 ; 0,06 ; 0,01 ; 0,2 ; 0,3.

On se raccorde ainsi à l'échelle précédente puisque 0,3 à 1/125 000 correspondent à 0,015 à 1/6 250.

Nous avons étudié ainsi avec des globules simplement déplasmatisés, quatorze adultes paraissant normaux et ne présentant aucune tare de leurs divers organes. Nous avons obtenu des résultats que nous consignons dans le tableau de la page 51.

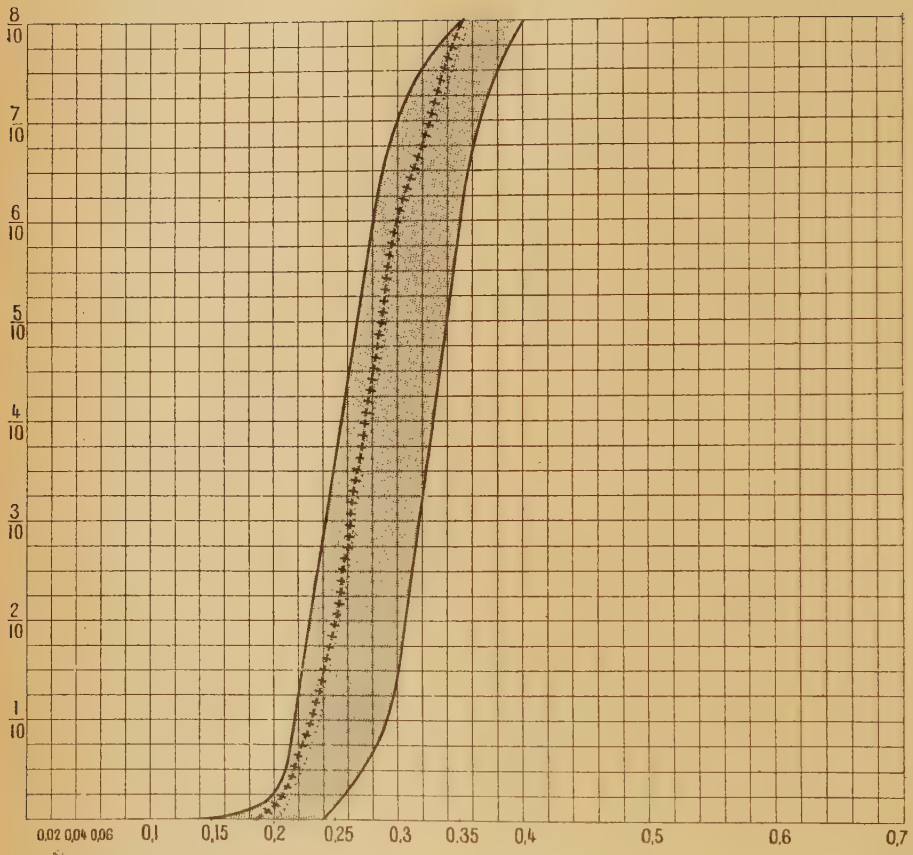
Il résulte de ce tableau que l'hémolyse initiale apparaît presque toujours dans les tubes qui contiennent 0 cm³ 2 de la solution de saponine à 1 p. 6 250; quelquefois elle est retardée jusqu'au tube contenant 0 cm³ 25. Une seule fois nous l'avons vue débuter au tube 0,15, ce qui nous paraît par suite assez exceptionnel. Quant à la courbe, elle est analogue à celle que nous avons étudiée dans l'hémolyse par les solutions hypotoniques et on y retrouve la forme en S italique qui comporte ici la même signification. L'ascension de la partie moyenne de la courbe est en général plus rapide qu'avec les solutions hypotoniques, mais, par contre, l'hémolyse totale est proportionnellement plus retardée; elle a, dans nos quatorze cas, oscillé entre 0,6 et 1, pendant que le stade annulaire variait de 0,6 à 0,9.

Si nous cherchons, comme pour les solutions hypotoniques, les variations extrêmes d'hémolyse correspondant à chacune des concentrations de la solution de saponine, nous obtenons le tableau suivant :

SAPONINE A 1/6 250	HEMOLYSE MAXIMA	HÉMOLYSE MINIMA
cm3.		
0,1	»	»
0,15	1/200	»
0,2	1/40	»
0,25	3,5/10	1/100
0,3	7/10	1,5/10
0,35	8/10	6/10
0,4	»	8/10
0,5	»	»
0,6	Stade annulaire. Hémolyse totale.	»
0,7	»	»
0,8	»	»
0,9	»	Stade annulaire.
1	»	Hémolyse totale.

Action de la saponine à 1/6250 sur des hématies déplasmatisées et non lavées

Saponine à 1/6250.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
cm³.														
0,1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
0,15	»	»	»	»	»	1/200	»	»	»	»	»	»	»	»
0,2	1/60	1/80	1/80	1/50	1/70	1/40	1/300	»	1/80	»	1/300	»	»	1/120
0,25	2/10	1,5/10	2/10	3,5/10	2,5/10	1,5/10	1/10	1/20	2/10	1/30	1/30	1/100	1/20	1/10
0,3	6/10	5/10	6/10	7/10	7/10	5/10	5/10	3/10	6/10	2/10	2/10	1,5/10	3,5/10	5/10
0,35	8/10	7/10	8/10	8/10	8/10	7/10	7/10	7/10	8/10	6/10	6/10	6/10	7/10	8/10
0,4	»	8/10	»	»	»	8/10	8/10	8/10	»	8/10	8/10	8/10	8/10	»
0,5	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
0,6	»	»	»	»	»	Stade annulaire.	»	St. annul. Hém. totale.	St. annul. Hém. totale.	»	»	»	»	»
0,7	»	»	»	Stade annulaire.	»	»	St. annul. Hém. totale.	»	»	»	Stade annulaire.	Stade annulaire.	Stade annulaire.	Stade annulaire.
0,8	Stade annulaire.	St. annul. Hém. totale.	Stade annulaire.	Hémolyse totale.	»	Hémolyse totale.	»	»	»	»	»	Hémolyse totale.	»	»
0,9	Hémolyse totale.	»	»	»	St. annul. Hém. totale.	»	»	»	»	Stade annulaire.	Hémolyse totale.	»	Hemolyse totale.	»
1	»	»	Hémolyse totale.	»	»	»	»	»	»	Hémolyse totale.	»	»	»	»



COURBE VI

Résistance globulaire à la saponine chez les normaux (globules non lavés).

Comme pour les solutions hypotoniques, nous figurons sur le même tableau le champ normal de l'hémolyse par la saponine et une courbe normale prise pour type. Pour la commodité de la représentation graphique nous avons limité nos courbes au point où l'hémolyse constatée, atteint les 8/10 de l'hémolyse totale. (Courbe VI.)

Nous avons également cherché quel était le pouvoir empêchant du sérum normal. Il suffit pour cela de préparer la même série de tubes que précédemment, puis de verser dans chacun d'eux avec le compte-gouttes de Duclaux une goutte du sérum du sujet qu'on examine. Les tubes sont également portés une demi-heure à l'étuve et on peut alors comparer l'hémolyse dans les tubes *avec* et dans les tubes *sans* sérum. Nous avons fait cet examen chez six sujets normaux qui nous ont fourni les résultats donnés dans le tableau de la page 54.

On voit que l'hémolyse initiale dans ces conditions apparaît dans les tubes 0,6 ou 0,7. Quant à l'hémolyse totale, elle nous a paru assez variable ; nous ne l'avons jamais vu apparaître avant 1,4 ; et fréquemment on peut encore constater un dépôt dans le tube qui contient 1 cm³ 6 de saponine.

Ici encore, les limites normales de l'hémolyse pour les hématies dans leur sérum sont fournies par le tableau suivant :

SAPONINE A 1/6250.	HÉMOLYSE MAXIMA	HÉMOLYSE MINIMA
cm³.		
0,5	»	»
0,6	1/20	»
0,7	4/10	1/50
0,8	6/10	2/10
0,9	8/10	6/10
1	»	8/10
1,1	»	»

Les *globules lavés* ont une fragilité plus grande, et il convient donc, lorsqu'on les utilise, d'employer des solutions de saponine d'un titre plus faible. Nous nous servons d'une solution à 1 p. 10 000 dans de l'eau chlorurée à 9 p. 1 000. Pour étudier le pouvoir protecteur du sérum, il est commode de se servir d'une solution plus concentrée, et une solution de saponine à 1 p. 2 500 convient extrêmement bien. Par ailleurs, les déterminations sont faites exactement comme pour

Action de la saponine à 1/6250 sur des hématies en présence de leur sérum

SAPONINE 1/6250.	1		2		3		4		5		6	
	Sans sérum.	Avec sérum.	Sans sérum.	Avec sérum.	Sans sérum.	Avec sérum.	Sans sérum.	Avec sérum.	Sans sérum.	Avec sérum.	Sans sérum.	Avec sérum.
cmc.												
0,1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
0,15	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
0,2	»	»	»	»	1/80	»	»	»	1/300	»	»	»
0,25	1/40	»	1/20	»	2/10	»	1/30	»	1/30	»	1/100	»
0,3	2/10	»	3/10	»	6/10	»	2/10	»	2/10	»	1,5/10	»
0,35	5/10	»	7/10	»	8/10	»	6/10	»	6/10	»	6/10	»
0,4	7/10	»	8/10	»	»	»	8/10	»	8/10	»	8/10	»
0,5	8/10	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
0,6	»	»	»	»	Stade annul. Hém. totale.	1/200	»	1/20	»	1/300	»	1/200
0,7	»	1/30	Stade annul. Hém. totale.	1/40	»	1/50	»	4/10	Stade annulaire.	1/40	»	1/20
0,8	»	2/10	»	2/10	»	2,5/10	»	6/10	»	2,5/10	»	3,5/10
0,9	Stade annul. Hém. totale.	6/10	»	7/10	»	6/10	Stade annul.	8/10	Hémolyse totale.	6/10	»	7/10
1	»	8/10	»	8/10	»	8/10	Hém. totale.	»	»	8/10	»	8/10
1,1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
1,2	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
1,3	»	»	»	»	»	»	»	Stade annul.	»	»	»	»
1,4	»	»	»	»	»	»	»	Hém. totale.	»	Stade annulaire.	»	»
1,5	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
1,6	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	Stade annul. Hém. totale.

les globules non lavés. Nous avons examiné ainsi dix adultes normaux, et obtenu les résultats consignés dans les deux tableaux des pages 57 et 58.

On peut alors fixer de la façon suivante les limites extrêmes de la résistance normale à la saponine des globules lavés :

SAPONINE A 1/10 000.	HÉMOLYSE MAXIMA	HÉMOLYSE MINIMA
cm3.		
0,15	1/100	»
0,2	1/15	»
0,25	1,5/10	1/100
0,3	5/10	1/20
0,35	8/10	2/10
0,4	»	6/10
0,5	Stade annulaire.	8/10
0,6	»	»
0,7	Hémolyse totale.	»
0,8	»	»
0,9	»	»
1	»	Stade annulaire.
1,1	»	Hémolyse totale.

De même, pour les globules lavés et mis en présence de leur sérum, on aura le tableau suivant :

SAPONINE A 1/2500	HÉMOLYSE MAXIMA	HÉMOLYSE MINIMA
cm3		
0,15	1/150	»
0,2	2,5/10	»
0,25	6/10	1,80
0,3	8/10	1/10
0,35	»	5,5/10
0,4	»	8/10
0,5	Stade annulaire.	»
0,6	Hémolyse totale.	»
0,7	»	»
0,8	»	»
0,9	»	Stade annulaire.
1	»	Hémolyse totale.
1,1	»	»

A l'aide de ces chiffres, il est facile de représenter graphiquement

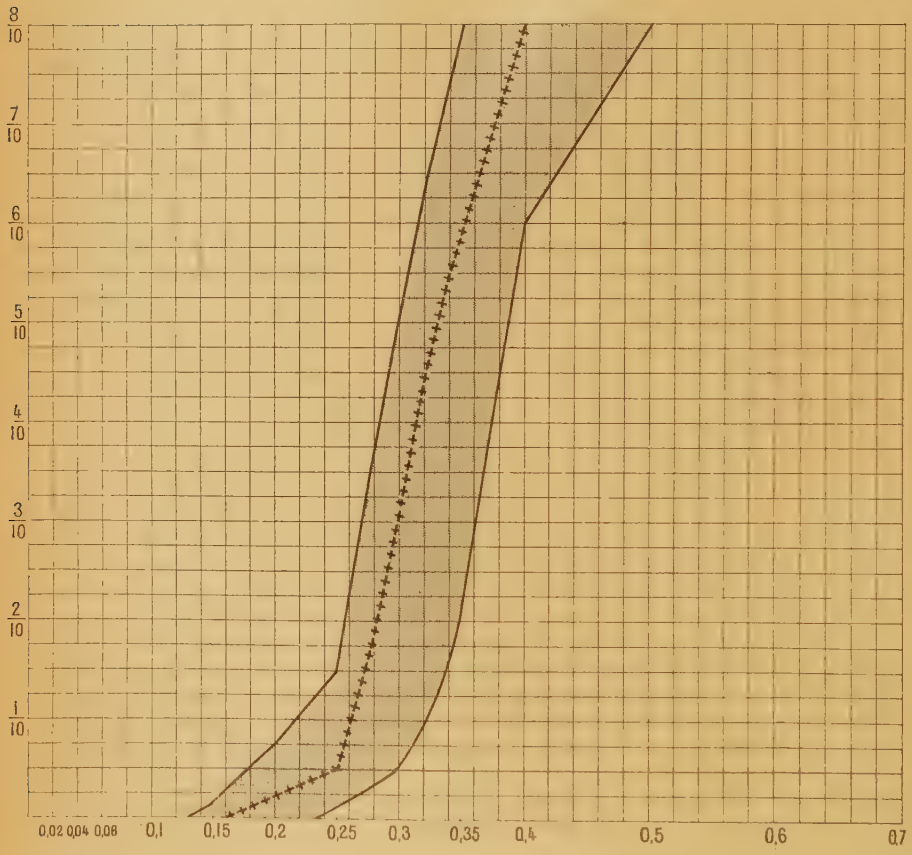
Action de la saponine à 1/10 000 sur des hématies déplasmatisées et lavées

Saponine 1/10 000.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
cm3.										
0,1.	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
0,15.	1/200	»	»	»	»	»	»	»	1/100	»
0,2	1 40	1 100	1/70	»	1 70	»	»	1/100	1/15	»
0,25.	1/10	1/15	1/20	1 100	1/20	1/40	1/50	1/10	1,5/10	1/100
0,3	4 10	3/10	3/10	1/20	4/10	3,5/10	1/10	5/10	5 10	2/10
0,35.	8/10	8/10	6/10	2/10	7/10	7/10	4/10	7/10	8/10	5/10
0,4	»	»	8/10	6/10	8/10	»	8/10	8/10	»	7 10
0,5	»	»	»	8 10	»	Stade annulaire.	»	»	»	8/10
0,6	»	»	»	»	»	»	»	»	Stade annulaire.	»
0,7	»	»	»	»	Stade annulaire.	»	»	St. annulaire. Hémol. totale.	»	»
0,8	»	»	Stade annulaire.	»	Hémolyse totale.	»	»	»	»	»
0,9	St. annulaire. Hémol. totale.	Stade annulaire.	Hémolyse totale.	»	»	Hémolyse totale.	Stade annulaire.	»	Hémolyse totale.	St. annulaire. Hémol. totale.
1	»	»	»	Stade annulaire.	»	»	»	»	»	»
1,1	»	Hémolyse totale.	»	Hémolyse totale.	»	»	Hémolyse totale.	»	»	»

Action de la saponine à 1/2 500 sur des hématies en présence de leur sérum

Saponine 1/2 500.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
cm3.										
0,1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
0,15	»	»	1/150	»	»	»	»	»	»	»
0,2	1/30	1/60	1/10	»	1/100	»	»	»	1/30	2,5/10
0,25	4/10	5/10	6/10	1/80	3/10	1/10	1/40	1/60	4/10	6/10
0,3	8/10	8/10	8/10	3,5/10	6/10	2/10	2/10	1/10	7/10	8/10
0,35	»	»	»	8/10	8/10	7/10	6/10	5,5/10	»	»
0,4	»	»	»	»	»	8/10	8/10	8/10	»	»
0,5	»	»	»	»	»	»	»	»	»	Stade annulaire.
0,6	Stade annulaire.	Stade annulaire.	»	Stade annulaire.	Stade annulaire.	»	»	St. annulaire. Hémol. totale.	St. annulaire. Hémol. totale.	»
0,7	Hémolyse totale.	»	»	Hémolyse totale.	»	»	»	»	»	»
0,8	»	Hémolyse totale.	»	»	Hémolyse totale.	Stade annulaire.	St. annulaire. Hémol. totale.	»	»	Hémolyse totale.
0,9	»	»	Stade annulaire.	»	»	Hémolyse totale.	»	»	»	»
1	»	»	Hémolyse totale.	»	»	»	»	»	»	»
1,1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»

de la même façon que précédemment, le champ normal de l'hémolyse, ainsi qu'une courbe prise pour type. (Courbes VII et VIII.)



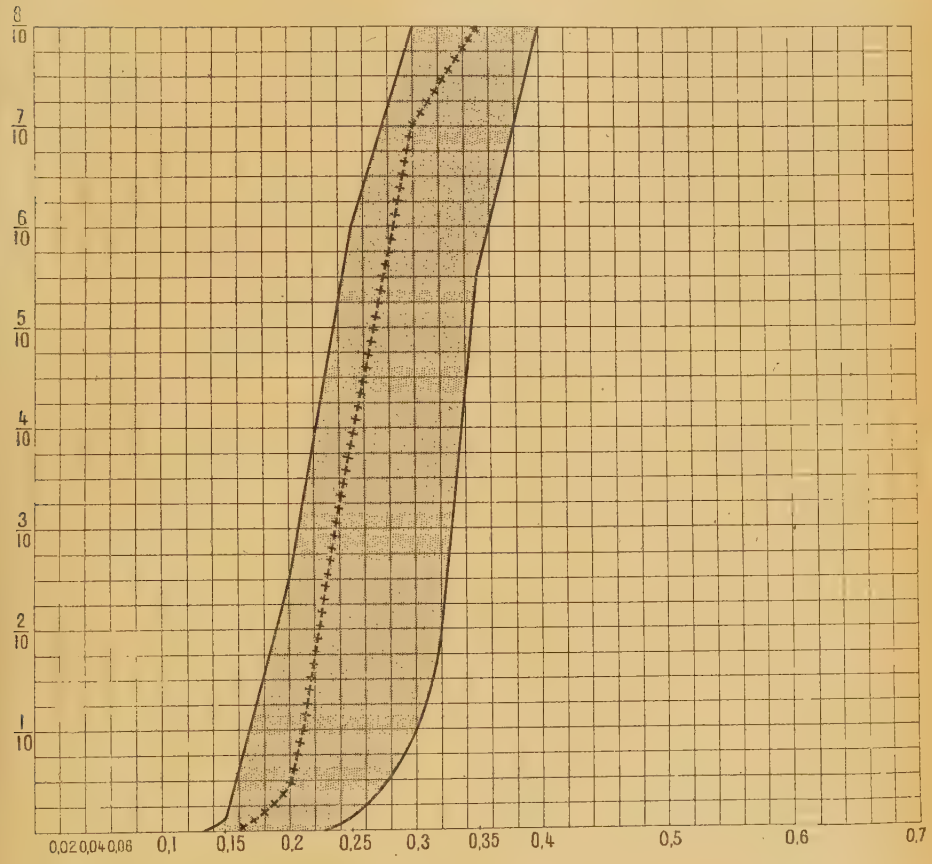
++++++ Courbe normale.

COURBE VII

Résistance globulaire à la saponine chez les normaux (globules lavés).

En ce qui concerne les aspects des courbes pathologiques d'hémolyse à la saponine, nous n'avons rien à ajouter à ce que nous avons

dit à propos de l'hémolyse par les solutions hypotoniques : on retrouve ici les mêmes types élémentaires avec la même signification ; il nous



++++++ Courbe normale.

COURBE VIII

Résistance globulaire à la saponine en présence du sérum.

a semblé cependant que l'allongement de la courbe était moins fréquent au cours de l'hémolyse par la saponine ; expérimentalement

d'ailleurs, on n'obtient vis-à-vis de la saponine que des allongements moins marqués ; c'est ainsi que des hématies laissées vingt-quatre heures dans le laboratoire donnaient les résultats suivants :

NaCl 7 p. 1 000.

60	2,5/10		Saponine	1/6250
58	3/10		0,1	1/120
56			0,15	1/80
54			0,2	1/30
52	4/10		0,25	2/10
50			0,3	3/10
48			0,35	6/10
46	5/10		0,4	8/10
44	6/10		0,5	»
42	7/10		0,6	»
40	8/10		0,7	»
38	»		0,8	»
36	»		0,9	»
34	Stade annul.	1	Encore un dépôt compact.	
32	»			

On voit donc que pour une même altération du sang, les écarts qui existent entre les tubes voisins restent plus grands vis-à-vis de la saponine que vis-à-vis des solutions hypotoniques.

CHAPITRE VI

LES COURBES DE RÉSISTANCE DANS LA RÉNOVATION SANGUINE

Nous avons dit que le sang contenait des hématies de résistance différente; la raison d'être de ces inégalités a été diversement appréciée, mais il semble acquis que l'âge des hématies doit jouer un rôle prépondérant; actuellement, la plupart des auteurs qui se sont occupés de la question, et notamment Lapicque en France, Viola et ses sucesseurs en Italie pensent que les globules jeunes ont une résistance plus grande que les autres, et que les hématies se fragilisent constamment au cours de leur vieillissement.

On a cherché à confirmer cette hypothèse par l'examen des résistances globulaires chez le fœtus et chez l'animal nouveau-né; malheureusement ces recherches ont été faites avec des procédés différents, souvent défectueux, si bien que les résultats en sont assez contradictoires. Un premier fait est certain, c'est que ces modifications de la résistance globulaire sont assez passagères, et Paris et Salomon, étudiant des enfants de douze à quinze mois, ont toujours trouvé une résistance normale. Même chez les nouveau-nés, divers auteurs n'ont constaté aucune modification; il en est ainsi de Biffi et Galli, et plus récemment de Cathala et Daunay; ces derniers auteurs concluent, il est vrai, à une résistance légèrement diminuée; mais les chiffres qu'ils donnent

R^1	46
R^2	42
R^3	30 à 32

paraissent sensiblement normaux; ils ont noté, en outre, un certain degré de fragilité globulaire dans le sang de la veine ombilicale, qui commence souvent à hémolyser dans le tube 50; mais cette fragilité disparaît très vite, et au bout de quelques heures de vie extra-utérine la résistance initiale revient à 44 ou 46.

Les travaux les plus importants sur ce sujet ont été faits par l'école italienne, mais avec la méthode de numération de Mosso, modifiée par Viola. Déjà Viola signale incidemment l'augmentation de la résistance maxima chez les animaux jeunes, mais c'est surtout Jona et Mensi qui ont apporté des précisions sur ce point par l'étude systématique d'animaux aux divers stades du développement. Ces auteurs arrivent à des conclusions à peu près analogues, à savoir qu'il y a chez le fœtus un abaissement marqué de la résistance minima qui oscille aux environs de 60, coïncidant avec une augmentation de la résistance maxima, l'hémolyse ne devenant totale que vers le tube 22. A la naissance, la résistance maxima reste élevée et cela pendant douze à quinze jours au moins; quant à la résistance minima, elle revient à la normale; pour Jona, dont les constatations coïncident avec celles de Cathala et Daunay, cette augmentation de la résistance minima se fait extrêmement rapidement; d'après Mensi, on pourrait, pendant quelques jours encore, voir persister l'hémolyse initiale aux environs du tube 60. Enfin Gardini note également la diminution de la résistance minima, mais n'envisage pas la question de la résistance maxima.

Nous avons étudié la résistance globulaire aux solutions hypotoniques dans quatre échantillons de sang de cordon, et nous avons obtenu des chiffres qui sont consignés dans le tableau de la page suivante.

Il résulte de ces chiffres qu'on observe dans le sang du cordon un abaissement de la résistance minima et une augmentation de la résistance maxima.

Nos déterminations concordent en somme avec celles de la plupart des auteurs précédents, et nous pouvons considérer comme acquis que le sang de l'enfant au moment de sa naissance est à la fois plus et moins résistant que le sang normal. L'augmentation de la résistance maxima, signifiant qu'il y a en circulation un plus grand nombre d'hématies très résistantes, est directement en faveur de l'hypothèse que nous avons émise en commençant, à savoir que la fragilité des globules augmente avec leur âge, car le sang d'un enfant nouveau-né contient certainement plus de globules jeunes que celui d'un adulte; quant à la diminution de la résistancee minima, elle nous paraît en rapport avec les conditions de la destruction globulaire physiologique, qui diffèrent chez l'embryon de ce qu'elles sont chez l'adulte; il est probable que les organes chargés de la destruction globulaire

Résistance à NaCl 7 p. 1000

NUMÉROS des tubes.	I	II	III	IV
70.	»	»	»	»
68.	»	»	»	»
66.	»	1/150	»	1/300
64.	»	1/150	»	1/300
62.	»	1/150	»	1/300
60.	»	1/150	»	»
58.	1/300	1/150	»	1/200
56.	1/300	1/150	»	1/200
54.	1/300	1/150	»	1/200
52.	1/300	1/150	Traces.	1/200
50.	1/200	1/150	1/300	1/200
48.	1/100	1/70	1/120	»
46.	1/50	1/30	1/70	1/120
44.	1/10	1/10	1/20	1/80
42.	2/10	2/10	1/10	1/10
40.	5/10	5/10	3/10	6/10
38.	7/10	7/10	5/10	8/10
36.	8/10	8/10	7/10	»
34.	»	»	8/10	»
32.	»	»	»	»
30.	»	»	»	»
28.	»	»	»	Stade annulaire.
26.	Stade annulaire.	Stade annulaire.	»	»
24.	»	»	Stade annulaire.	»
22.	»	Hémolyse totale.	»	»
20.	Hémolyse totale.	»	Hémolyse totale.	»
16.	»	»	»	Hémolyse totale.

ont une activité moindre que chez l'adulte et permettent ainsi aux hématies d'atteindre un degré plus grand de fragilité avant de disparaître; le retour rapide de la résistance minima à la normale après la naissance correspondrait alors à l'établissement des conditions nouvelles de l'hématolyse qui aurait pour conséquence la destruction en masse de tous les globules ayant dépassé une certaine limite de fragilité.

Il est possible de prouver plus directement encore que les hématies jeunes sont plus résistantes que les hématies adultes; il suffit pour cela d'étudier un sang qui soit certainement en voie de régénération,

à la suite de saignées expérimentales chez l'animal, ou d'hémorragies accidentelles chez l'homme. Des recherches de ce genre avaient été entreprises autrefois par Viola et Jona chez des animaux saignés et ils avaient constaté une augmentation de la résistance maxima, ce qui venait confirmer leur hypothèse. Nous avons fait une étude analogue chez trois chiens auxquels nous pratiquions de larges saignées, et chez cinq malades présentant une anémie aiguë à la suite d'hémorragies accidentelles.

Exp. I. — Chien de 25 kilogrammes.

20 *novembre* 1912. — Examen de la résistance globulaire vis-à-vis de NaCl 7 p. 1 000 avec du sang retiré par ponction directe du cœur. Une saignée est faite à l'artère fémorale droite ; on retire 700 centimètres cubes de sang.

23 *novembre* 1912. — Nouvelle saignée à l'artère fémorale gauche ; on retire 500 centimètres cubes de sang.

28 *novembre* 1912. — Nouvel examen de la résistance globulaire.

Exp. II. — Chien de 28 kilogrammes.

21 *novembre* 1912. — Examen de la résistance globulaire avec du sang du cœur. Saignée à l'artère fémorale gauche. On retire un litre de sang.

26 *novembre* 1912. — Nouvelle saignée à l'artère fémorale droite. On retire 600 centimètres cubes de sang.

30 *novembre* 1912. — Nouvel examen de la résistance globulaire.

Exp. III. — Chien de 12 kilogrammes.

10 *décembre* 1912. — Examen de la résistance globulaire avec du sang du cœur. Saignée à l'artère fémorale droite. On retire 400 centimètres cubes de sang.

14 *décembre* 1912. — Nouvelle saignée à l'artère fémorale gauche. On retire 250 centimètres cubes de sang.

19 *décembre* 1912. — Nouvel examen de la résistance globulaire.

Tableau de la résistance globulaire après saignée

NUMÉRO des tubes.	CHIEN I		CHIEN II		CHIEN III	
	20 novembre.	28 novembre.	21 novembre.	30 novembre.	10 décembre.	19 décembre.
58. . . .	»	»	»	»	»	»
56. . . .	»	»	»	»	»	»
54. . . .	»	»	»	»	»	»
52. . . .	»	»	»	»	»	»
50. . . .	»	»	»	»	»	»
48. . . .	1/150	1/300	»	»	1/250	1/150
46. . . .	1/70	1/200	»	»	1/100	1/70
44. . . .	»	1/70	1/200	1/250	1/40	1/40
42. . . .	1/10	1/20	1/20	1/100	1/10	1/15
40. . . .	»	1,5/10	1/10	1/15	3/10	2/10
38. . . .	7/10	2,5/10	2/10	1/10	4/10	4/10
36. . . .	8/10	4,5/10	3,5/10	2/10	6/10	7/10
34. . . .	»	7/10	6/10	6/10	8/10	8/10
32. . . .	»	8/10	8/10	8/10	»	»
30. . . .	Hémol. totale.	Stade annul.	Stade annul.	»	Stade annul.	»
28. . . .	»	»	Hémol. totale.	»	»	Stade annul.
26. . . .	»	»	»	Stade annul.	»	»
24. . . .	»	»	»	»	»	»
22. . . .	»	»	»	»	Hémol. totale.	»
20. . . .	»	»	»	Hémol. totale.	»	»
18. . . .	»	»	»	»	»	»
16. . . .	»	»	»	»	»	»
14. . . .	»	»	»	»	»	»
12. . . .	»	Hémol. totale.	»	»	»	»
8.	»	»	»	»	»	»
4.	»	»	»	»	»	Hémol. totale.

Observation I. — Femme amenée à l'hôpital pour une très grande hématémèse survenue le 21 janvier 1912 et estimée à 2 litres de sang environ. Examen de la résistance globulaire le 25 janvier.

NaCl 7 p. 1000.

60.	»	40.	7/10
58.	»	38.	8/10
56.	1/300	36.	»
54.	»	34.	»
52.	1/150	32.	»
50.	1/150	30.	»
48.	1/20	28.	»
46.	1/10	26.	Stade annul.
44.	3/10		
42.	5/10		

Obs. II. — Femme amenée à l'hôpital pour plusieurs hématémèses consécutives.

9 *novembre* 1912. — Hématies : 1 193 000.

16 *novembre* 1912.

Hématies	1 480 000
Polynucléaires neutrophiles	65,3 p. 100
Eosinophiles	2 —
Lymphocytes	14,3 —
Moyens mononucléaires	10 —
Grands mononucléaires	7 —
Mastzellen	1,3 —
Normoblastes	0,6 —

Résistance à NaCl 7 p. 1 000.

32	»	22	»
30	»	20	»
28	Stade annul.	18	Hém. totale
26	»	16	»
24	»		

Obs. III. — Malades ayant présenté des épistaxis considérables à la suite du grattage d'un cornet.

17 *juillet* 1912.

Hématies	1 470 000

Résistance vis-à-vis de NaCl 7 p. 1 000.

Apparition du stade annulaire	30

22 *juillet* 1912.

Hématies	1 830 000
Apparition du stade annulaire	20

Obs. IV. — Femme, syphilitique secondaire, ayant présenté du 26 au 30 août 1912 des hémorragies intestinales abondantes et répétées.

30 *août* 1912.

Hématies	1 450 000

Poikilocytose et polychromatophilie légères.

Polynucléaires neutrophiles	76 p. 100
Eosinophiles	3 —
Lymphocytes	5 —
Moyens mononucléaires	12 —
Grands mononucléaires	6 —
Normoblastes	0,3 —

Dans la nuit du 30 au 31 août, la malade perd encore un peu de sang, puis sous l'influence d'injections de sérum antidiphtérique et d'ingestion de capsules de sérum de cheval, les hémorragies s'arrêtent complètement. La malade est laissée au lait glacé exclusif.

4 septembre.

Hématies. 1 210 000

Poikilocytose et polychromatophilie légères.

Polynucléaires neutrophiles	61,3
Eosinophiles	1,3
Lymphocytes	14
Moyens mononucléaires	18,3
Grands mononucléaires	5
Mastzellen	0,3
Normoblastes	0,3

Résistance vis-à-vis de NaCl 7 p. 1 000.

50	»	36	8/10
48	1/200	34	»
46	1/100	32	Stade
44	1/50		annul.
42	1/10	30	Hém.
40	4/10		totale
38	7/10	28	»

A partir du 6 septembre, la malade reçoit un régime un peu plus substantiel, et en outre 0 gr. 10 de protoxalate de fer par jour.

14 septembre.

Hématies. 1 950 000

Poikilocytose et anisocytose modérées. — Polychromatophilie très marquée.

Polynucléaires neutrophiles	56	p. 100
Eosinophiles	2	—
Lymphocytes	13	—
Moyens mononucléaires	23,3	—
Grands mononucléaires	5	—
Mastzellen	0,6	—
Normoblastes	0,3	—

Résistance vis-à-vis de NaCl 7 p. 1 000.

48	»	30	Stade
46	1/20		annul.
44	3/10	28	»
42	6/10	26	»
40	8/10	24	»
38	»	22	»
36	»	20	»
34	»	18	Hém.
32	»		totale
		16	»

Obs. V. — Malade présentant depuis près de trois mois des métrorragies continues résultant d'un placenta praevia[1].

Accouchement le 27 août 1912. A cette date, le chiffre des hématies était de 1 500 000.

7 septembre.

Hématies	1 940 000	
Polynucléaires neutrophiles	71	p. 1 000
Eosinophiles	1	—
Lymphocytes	14	—
Moyens mononucléaires	10	—
Grands mononucléaires	4	—
Normoblastes	0,6	—

Polychromatophilie marquée.
Ni anisocytose ni poikilocytose.

Résistance vis-à-vis de NaCl 7 p. 1 000.

70		40	5/10
68		38	7/10
66		36	8/10
64		34	»
62			»
60	1/100		»
56			»
54		16	Stade
52			annul.
50		14	»
48	1/15	12	Hém.
46	1/15		totale
44	2/10	10	»
42	3,5/10		

La malade est mise à l'hématol et au protoxalate de fer.

1. Observation due à l'obligeance de notre collègue Barraud.

23 *septembre.*

Hématies. 3 100 000

Résistance vis-à-vis de NaCl 7 p. 1 000.

50	»	34	8/10
48	1/150	32	»
46	1/40	26	»
44	1/15	24	Stade
42	2/10		annul.
40	3,5/10	22	»
38	5/10	20	Hém.
36	7/10		totale.

Toutes ces déterminations concordent pour établir que lorsque le sang se régénère, c'est-à-dire lorsqu'il contient une plus grande quantité de globules jeunes, on constate parallèlement une augmentation plus ou moins marquée de la résistance maxima qui n'a fait défaut dans aucune de nos observations. L'observation IV nous paraît surtout tout à fait concluante : dans une première période, la malade, quoique très anémiée, n'a pas fait de régénération sanguine, vraisemblablement en raison d'une alimentation trop pauvre, surtout en sels ferriques : lors du premier examen, le chiffre globulaire avait en effet baissé, malgré l'arrêt des hémorragies, et l'on constatait en même temps une résistance maxima normale ; ce n'est que lorsque, sous l'influence de la médication ferrugineuse, le chiffre des globules eût monté, témoignant ainsi de l'activité de l'hématopoïèse, que l'on put constater une augmentation de la résistance maxima.

Pour qu'une telle augmentation soit perceptible, il faut évidemment que la masse des globules jeunes ait une certaine importance par rapport à la masse totale des globules ; ce qui importe, c'est le nombre relatif des globules jeunes, et non pas leur nombre absolu ; aussi, dans les anémies post-hémorragiques, ne peut-on observer d'augmentation de la résistance maxima que si l'anémie est considérable ; sinon, les globules jeunes, perdus dans une masse trop grande de globules normaux, passeront inaperçus ; de même, il faut que la rénovation atteigne une certaine intensité, et c'est ainsi que dans un cas d'hémorragie de la délivrance, nous n'avons pu constater aucune modification de la résistance maxima, alors que le nombre des globules passait de 1 580000 à 1 650 000. C'est pour la même raison, croyons-nous, que l'augmentation de la résistance maxima n'a porté que sur un petit nombre de globules, puisque, en général, elle ne s'est manifestée que

par le recul du stade hémolyse totale, alors que le stade annulaire ne subissait que peu de modifications ; au contraire, nous verrons que dans les anémies pernicieuses primitives ou secondaires, on observe souvent une résistance maxima beaucoup plus accentuée, avec recul souvent considérable du stade annulaire lui-même ; ceci tient à ce que, dans les anémies qu'on observe en clinique, la destruction et la rénovation sanguine sont perpétuelles, si bien que le nombre des globules jeunes finit par atteindre dans la masse totale du sang une proportion beaucoup plus considérable que celle qu'il peut atteindre après une soustraction sanguine brutale. Cela est si vrai que, dans les anémies post-hémorragiques nous avons observé une fois une augmentation de la résistance maxima portant même sur le stade annulaire, et c'est dans notre observation V où les hémorragies se sont répétées pendant près de trois mois, entraînant ainsi des conditions hématologiques analogues à celles que réalisent les anémies pathologiques.

La partie moyenne de la courbe de résistance est en général peu modifiée dans le sang en voie de régénération ; l'augmentation de la résistance est rarement appréciable dans cette portion de la courbe qui, habituellement, ne subit pas non plus d'allongement notable.

Par contre, nous avons remarqué deux fois (observations I et V) une diminution de la résistance minima, légère dans le premier cas, mais très marquée dans le second ; nous étudierons ces faits et l'interprétation qu'il convient de leur donner dans le chapitre suivant.

En résumé, il nous semble qu'on peut considérer comme démontré que les différences de résistance qu'on observe dans le sang tiennent à l'âge des différents globules et que la présence dans la circulation de nombreux globules jeunes se traduit par une augmentation de la résistance maxima. Cette augmentation devient ainsi un symptôme précieux de régénération sanguine, parce qu'il est basé sur la physiologie même des hématies, et qu'il donne une indication quantitative sur la grandeur de cette régénération.

Le chapitre suivant sera consacré au parti que l'on peut tirer de ce symptôme dans l'étude des anémies pernicieuses.

CHAPITRE VII

LA RÉSISTANCE GLOBULAIRE DANS LES ANÉMIES PERNICIEUSES CRYPTOGÉNÉTIQUES

La question des anémies pernicieuses cryptogénétiques est une des plus discutées de l'hématologie moderne ; de nombreuses questions, tant d'ordre étiologique que pathogénique, sont encore pendantes à son sujet ; parmi celles-ci, la signification qu'il faut donner à la formule sanguine de ces anémies est certainement l'une des plus intéressantes et des plus controversées. C'est sur ce point particulier que l'étude des courbes de résistance globulaire nous paraît susceptible d'apporter quelque lumière.

L'anémie pernicieuse doit être considérée comme résultant d'un déséquilibre entre la destruction sanguine anormalement exagérée sous l'influence de causes pathologiques diverses, et le pouvoir de rénovation sanguine des organes hématopoïétiques. On conçoit donc l'intérêt qu'il y aurait à pouvoir apprécier dans chaque cas particulier l'intensité de ces deux facteurs, et comment toute une série de questions de pronostic et de classification sont liées à l'étude de ces processus de destruction et de réparation sanguine.

La théorie actuellement classique en France, et due surtout aux travaux de MM. Vaquez et Aubertin consiste à distinguer deux grandes classes d'anémies pernicieuses : les anémies orthoplastiques dans lesquelles les organes hématopoïétiques sont encore capables de lutter contre la déglobulisation, et les anémies aplastiques où la régénération sanguine est au contraire complètement supprimée. Le critérium qui permet de distinguer entre ces deux formes réside entièrement dans la formule hématologique ; dans la forme aplastique, le sang apparaît comme normal : il n'y a ni modification des hématies, ni apparition de formes anormales, si bien que, de l'examen seul des lames de sang, il serait impossible de savoir que l'on se trouve en présence d'un cas d'anémie pernicieuse ; au contraire, toutes les modifications sanguines

que l'on peut observer au cours de l'anémie pernicieuse sont considérées par MM. Vaquez et Aubertin comme témoignant d'un processus de régénération ; on devra donc porter le diagnostic d'anémie orthoplastique lorsque l'on constatera l'un quelconque des caractères suivants :

Hématies nucléées, sans qu'il y ait lieu de distinguer entre les normoblastes et les mégaloblastes.
Myélocytes.
Polychromatophilie.
Poikilocytose.
Anisocytose.

Comme un seul de ces caractères suffit pour qu'on puisse affirmer qu'il y a rénovation sanguine, on conçoit que le nombre des cas d'anémie aplastique vraie soit très réduit, et que Accolas, dans sa thèse récente, n'en ait pu relever que treize. Il faut en outre ajouter que pour MM. Vaquez et Aubertin, il s'agit là de deux catégories tranchées qui constituent presque des maladies différentes, les anémies aplastiques l'étant d'emblée, et ne devant pas être considérées comme le stade terminal d'une forme plastique.

Si cette théorie était unanimement admise, elle donnerait au problème que nous étudions une solution définitive. Malheureusement, il n'en est pas ainsi. En France même, où elle est généralement adoptée, il faut noter l'opinion dissidente de M. Hayem pour qui la réaction myéloïde n'a pas une grande signification, alors que le véritable symptôme de l'anhématopoïèse doit être cherché dans la rareté des hématoblastes et l'irrétractilité du caillot. En Allemagne, on admet que la présence d'hématies nucléées et de myélocytes est un signe de régénération, mais on n'est nullement d'accord sur la valeur des autres caractères du sang anémique : la polychromatophilie est généralement considérée comme ayant la même signification que la réaction myéloïde ; telle est en particulier l'opinion de Pappenheim et celle de Grawitz ; à vrai dire, Ehrlich dans la première édition de son traité considérait la polychromatophilie comme résultant d'une dégénérescence particulière du protoplasma des hématies ; mais il est depuis partiellement revenu sur son opinion, et, dans la deuxième édition de son traité, Lazarus et Noegeli admettent que la polychromatophilie peut avoir une double signification et être l'apanage tantôt des formes jeunes, tantôt des éléments en voie de destruction, ce qui, à vrai dire,

lui enlève une partie de sa valeur. Par contre, ces mêmes auteurs considèrent l'anisocytose et la poikilocytose, soit commes des formes dégénératives (Pappenheim; Grawitz), soit comme résultant d'une fragmentation des hématies en vue de réaliser une adaptation fonctionnelle meilleure, mais sans signification au point de vue de l'hématopoïèse. (Ehrlich, Lazarus et Nageli.)

Il résulte de là que seule la réaction myéloïde est considérée par les divers auteurs comme ayant une valeur absolue au point de vue de la régénération sanguine; c'est donc surtout de la réaction myéloïde que nous aurons à faire la critique.

Il faut remarquer tout d'abord que cette réaction n'apparaît en général dans le sang qu'au cours des anémies extrêmes dans lesquelles le nombre des globules tombe au-dessous de un million cinq cent mille; dans les anémies moins marquées, nous ne possédons actuellement aucun signe qui nous renseigne sur la valeur fonctionnelle des organes hématopoïétiques. Mais même lorsque la réaction myéloïde est présente, il nous semble que sa valeur est plus discutable qu'on ne l'admet généralement.

Un premier reproche qu'on peut lui adresser, c'est de n'être en aucune façon quantitative et de ne pas donner une mesure de la grandeur du processus de rénovation; il semble que les formes où la réaction myéloïde est très fruste — ces formes que M. Chauffard appelle hypoplastiques — témoignent d'une régénération sanguine peu active, mais c'est là une évaluation tout à fait approximative et, d'une façon générale, il n'y a pas de parallélisme entre l'intensité de la réaction myéloïde et l'activité de la réaction sanguine.

Mais il y a plus, et la signification qualitative même de la réaction myéloïde est douteuse. Elle témoigne, dit-on, d'une hyperactivité de la moelle osseuse; mais de quelle forme d'activité s'agit-il ? Il faut remarquer que lorsque la moelle fonctionne normalement, on ne trouve pas d'hématies nucléées dans la circulation : leur présence est donc le signe d'une activité déviée; et, dès lors, il nous est impossible de savoir quelle est la valeur fonctionnelle de cette activité déviée; rien ne prouve que la moelle osseuse, à côté des quelques hématies nucléées qu'elle jette dans la circulation, produit des globules rouges normaux en nombre suffisant pour lutter contre les processus de déglobulisation; et, de fait, on peut observer des cas où l'existence d'une réaction myéloïde coïncide avec une évolution clinique constamment progressive qui témoigne bien de l'insuffisance médullaire. Il y a même des

cas où l'apparition de la réaction myéloïde est accompagnée d'une aggravation des symptômes et d'une intensité plus grande de la déglobulisation comme si la moelle surmenée vidait alors ses dernières réserves ; on peut même trouver dans ces cas une moelle inactive, comme dans un cas récent de MM. Rist, Kindberg et Cain ; c'est aussi la conclusion à laquelle arrive Hollmann après de nombreux examens du sang et des organes hématopoïétiques au cours des anémies expérimentales. Enfin la même impression se dégage d'observations très détaillées publiées par Pollitzer, et où l'on voit le nombre des hématies nucléées augmenter à mesure que l'anémie s'aggrave, et diminuer au contraire quand survient une période d'amélioration.

D'autre part, il nous paraît très schématique de vouloir considérer le fonctionnement de la moelle osseuse comme constant au cours des anémies pernicieuses ; il est très probable au contraire que, comme tous les autres organes, la moelle passe, au cours d'une même affection, par des périodes d'activité et de fatigue dépendant de conditions extérieures multiples : alimentation, surmenage, influence du traitement, etc. ; on peut observer, chez un même malade, des oscillations dans le chiffre des hématies, qui, à certains moments, baisse rapidement, à d'autres reste stationnaire ou même s'élève, oscillations qui semblent bien en rapport avec un fonctionnement intermittent de la moelle ; or la formule sanguine peut difficilement nous rendre compte de ces variations fonctionnelles, parce qu'elle ne constitue pas un moyen d'appréciation suffisamment sensible.

Si nous envisageons maintenant les cas inverses où la réaction myéloïde manque, nous voyons que là non plus l'examen des lames de sang ne nous fournit aucune certitude. Si les observations d'anémie aplastique vraie ont souvent entre elles un certain air de parenté indéniable, elles le doivent bien plus à l'ensemble de leur évolution clinique qu'à leur formule hématologique ; celle-ci peut, en effet, se voir dans des cas qui ne réalisent nullement le véritable syndrome aplastique. On connaît actuellement un certain nombre d'observations d'anémies pseudo-aplastiques dans lesquelles l'absence de toute figure sanguine de régénération coïncide avec une moelle osseuse rouge et nettement en hyperfonctionnement. (Conti et Rossi. — Widal, Abrami et Brulé. — Laissle.)

Il résulte de cette discussion que la réaction sanguine dite orthoplastique est un témoin souvent infidèle et toujours insuffisant de la régénération du sang ; ce sont d'ailleurs ces mêmes critiques que

Morawitz a récemment adressées à la classification actuelle des anémies pernicieuses ; après avoir constaté que la formule hématologique ne donne aucune valeur quantitative de la rénovation sanguine et est souvent en contradiction avec les symptômes cliniques, il a proposé un nouveau signe permettant d'apprécier la valeur de cette rénovation ; il a constaté qu'un sang anémique abandonné à lui-même perd son oxygène et se charge de CO^2 beaucoup plus rapidement qu'un sang normal et il pense que cette manière de respiration du sang hors de l'organisme est le fait des formes jeunes, si bien que la rapidité avec laquelle une quantité donnée de sang perd son oxygène fournirait un chiffre proportionnel à la grandeur de la régénération sanguine. Ces constatations demanderont à être confirmées et nécessitent en tout cas des manipulations assez compliquées.

Si la preuve de l'hématopoïèse est difficile à fournir, la preuve directe de la destruction globulaire nous échappe également le plus souvent. De nombreux cas d'anémie ont été, au cours de ces dernières années et surtout en France, soigneusement étudiés tant au point de vue de la résistance globulaire que de la recherche des hémolysines, et ces recherches sont souvent restées négatives. Il n'existe pas beaucoup d'observations d'anémies pernicieuses avec diminution de la résistance globulaire ; nous citerons les observations de Veyrassat, Ehni et Alexeieff, Armand Delille et Feuillé, Chauffard et Troisier, Renaux, Rénon et Richet fils, Widal et Weissenbach ; il faudrait vraisemblablement y ajouter quelques observations anciennes d'anémie pernicieuse avec ictère dans lesquelles il s'agissait presque sûrement d'ictères hémolytiques (Syllaba ; Chauffard et Laederich ; Courtois-Suffit et Ferrand).

Au total, nous sommes actuellement assez mal outillés pour faire, dans un cas d'anémie pernicieuse, la part de ce qui revient à l'anhématopoïèse ou à la destruction globulaire, et, bien souvent la certitude ne sera donnée que par les examens anatomo-pathologiques qui, d'ailleurs, vont parfois à l'encontre de ce que les examens hématologiques avaient pu faire prévoir. Or, nous avons établi précédemment que l'examen des courbes de résistance fournissait un double syndrome d'altération globulaire et de régénération sanguine ; le syndrome d'altération globulaire est constitué par la diminution de résistance lorsqu'on la recherche avec une méthode suffisamment sensible, et par l'allongement de la courbe d'hémolyse ; quant au syndrome de régénération sanguine, il est essentiellement caractérisé par un mode

spécial d'hyperrésistance, traduisant la présence dans le sang d'un petit nombre d'hématies très résistantes. Ce sont les résultats fournis par l'étude ainsi comprise de la fragilité globulaire, que nous allons chercher à appliquer à quatre cas d'anémie pernicieuse cryptogénétique, qu'il nous a été donné d'étudier.

Nous commencerons par donner un résumé de ces quatre observations.

Obs. VI. — Femme de soixante-sept ans, entrée à l'hôpital Saint-Antoine le 6 mars 1911 pour une anémie extrême accompagnée d'une sensation générale de fatigue et d'anéantissement. Elle ne présente aucun antécédent notable, sauf la présence d'hémorroïdes qui saignent par intervalles, mais d'une façon trop peu abondante pour rendre compte de son état actuel. Il y a trois mois que les premiers symptômes subjectifs de la maladie ont apparu et depuis, l'anémie et la fatigue ont été rapidement en augmentant. Elle ne présente aucun signe de néoplasme, et ses différents viscères paraissent normaux.

9 *mars* 1911.

Hématies	850 000
Hémoglobine (Tallqvist)	50 p. 100
Leucocytes	3 200
Polyneutrophiles	26 p. 100
Eosinophiles	3 —
Lymphocytes	28 —
Moyens mononucléaires	38 —
Grands mononucléaires	5 —

Ni myélocytes, ni hématies nucléées.

Hématies à granulations basophiles. Polychromatophilie.

La poikilocytose est nette ; il en est de même de l'anisocytose, et l'on peut trouver quelques globules géants.

Il n'y a pas d'augmentation des hématies granuleuses constatables par la coloration vitale.

La coagulation est retardée ; elle se fait en vingt-cinq minutes et est accompagnée de sédimentation.

Le caillot est complètement irrétractile même au bout de quarante-huit heures.

Résistance aux solutions de NaCl 7 p. 1 000.

54	»	40	»
52	1/30	38	Stade
50	1/10		annul.
48	1,5/10	36	»
46	3/10	34	Hém.
44	»		totale.
42	8/10	32	»

La malade est mise à la suralimentation et reçoit journellement 0 gr. 40 de protoxalate de fer. Malgré ce traitement, son état général empire rapidement; la faiblesse devient extrême, sans qu'il se produise aucune complication; il n'y a notamment jamais eu d'hémorragies.

24 *mars* 1911.

Hématies	680 000
Hémoglobine	30 p. 100
Leucocytes	4 400
Polyneutrophiles	51 p. 100
Eosinophiles	2 —
Lymphocytes et moyens mononucléaires	45 —
Grands mononucléaires	2 —

La poikilocytose et l'anisocytose sont moins marquées que précédemment. Par contre, on recontre sur les lames quelques rares hématies nucléées.

26 *mars* 1911. — *Résistance aux solutions de* NaCl 7 p. 1 000.

56	»	40	Stade
54	1/70		annul.
52	1/30	38	»
50	1/10	36	»
48	3/10	34	Hém.
46	7/10		totale.
44	8/10	32	»
42	»	30	»

Dans les jours qui suivent, l'aggravation continue, et la malade est emmenée mourante par sa famille dans les premiers jours d'avril.

Obs. VII. — Femme de trente-cinq ans entrée à l'hôpital Saint-Antoine le 19 décembre 1910 pour une anémie extrême. Ses antécédents personnels sont peu chargés, mais elle a eu quatre enfants morts en bas âge, et son mari paraît avoir été tuberculeux; dans les derniers temps, elle a eu à souffrir de misère et de privations. Elle-même tousse et crache un peu, mais ses crachats ne renferment pas de bacilles de Koch. Il n'y a pas d'œufs de parasites dans ses selles. Ses urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. Il faut noter comme signes un peu particuliers une température qui oscille autour de 38, et un œdème important de toute la moitié inférieure du corps.

21 *décembre* 1910.

Hématies	840 000
Valeur globulaire	1,2
Leucocytes	6 200
Polyneutrophiles	69 p. 100

Eosinophiles	1 p. 100
Lymphocytes	11 —
Moyens mononucléaires	5 —
Grands mononucléaires	11 —
Myélocytes neutrophiles	3 —
Hématies nucléées	3 —

Il y a en outre de la poikilocytose et de l'anisocytose très nettes.

15 *janvier* 1911. — La malade refuse de se laisser faire une ponction veineuse. On ne peut avoir que quelques gouttes de sang qui montrent que l'hémolyse est déjà nette au tube 60, et que, par contre, elle n'est pas complète au tube 10.

Traitement par la suralimentation et le protoxalate de fer. Dans le mois qui suit, l'état de la malade s'améliore peu à peu; la fièvre disparaît, l'œdème diminue et les forces augmentent progressivement.

17 *février* 1911.

Hématies	1 300 000
Hémoglobine	30 p. 100
Leucocytes	6 800
Polyneutrophiles	65 p. 100
Eosinophiles	1 —
Lymphocytes	15 —
Moyens mononucléaires	13 —
Grands mononucléaires	5 —
Hématies nucléées	1 —

Poikilocytose et anisocytose.
Coagulation sur lame en six minutes.
Caillot rétracté en trente minutes.

Résistance aux solutions de NaCl 7 p. 1 000.

60	»	28	»
56	1/50	26	»
54	1/40	24	»
52	»	22	Stade
50	1/10		annul.
48	2/10	20	»
46	3/10	18	»
44	7/10	16	»
42	8/10	14	»
40	»	12	»
38	»	10	»
36	»	8	Hém.
34	»		totale.
32	»	6	»
30	»		

L'amélioration se maintient, et la malade peut quitter l'hôpital au début d'avril avec un chiffre de globules rouges dépassant 3 000 000 par millimètre cube.

Obs. VIII. — Homme de quarante-cinq ans entré à l'hôpital Cochin le 10 février 1912 pour faiblesse et anémie extrêmes; la maladie paraît avoir débuté un an auparavant, mais les symptômes subjectifs ne se sont imposés à l'attention du malade que depuis trois mois. Il ne présente aucun signe d'altérations organiques, et rien ne permet de penser à un néoplasme latent.

15 *février* 1912.

Hématies	1 080 000
Hémoglobine	20 p. 100
Leucocytes	7 700

Il y a de la poikilocytose et de l'anisocytose, mais pas de polychromatophilie nette. En parcourant les lames avec grand soin, on arrive à trouver quelques très rares mégaloblastes.

Résistance globulaire.

NaCl 7 p. 1 000.

(Les tubes supérieurs à 54 n'ont pas été faits.)

54	»	40	8/10
52	1/70	38	»
50	1/40	36	»
48	1/20	26	»
46	3/10	24	Stade
44	5/10		annul.
42	7/10	22	»

Saponine 1/6250.

cm^3.		cm^3.	
0,1	»	0,5	»
0,13	»	0,6	»
0,2	1/120	0,7	»
0,25	1/10	0,8	»
0,3	1/10	0,9	»
0,35	6/10	1	Stade
0,4	8/10		annul.

Le malade est mis à la suralimentation et à la médication ferrugineuse. Son état reste stationnaire, et il sort sur sa demande le 9 mars.

Il rentre le 26 mars, de nouveau très fatigué.

29 *mars* 1912. — *Numération.*

Hématies	850 000
Hémoglobine	35 p. 100
Leucocytes	6 100
Polynucléaires neutrophiles	63 p. 100
Eosinophiles	2,5 —
Lymphocytes	14,5 —
Moyens mononucléaires	15 —
Grands mononucléaires	4,5 —
Mastzellen	0,5 —
Normoblastes	2 —

Poikilocytose et anisocytose. Polychromatophilie légère. Le taux des hématies granuleuses est de 3 à 4 p. 100.

1er *avril* 1912. — *Résistance globulaire.*

NaCl 7 p. 1000.

60, 58, 56, 54	1/300	40	5/10
		38	8/10
		36	»
		26	Stade annul.
52	1/200		
50	1/120	24	»
48	1/50	22	»
46	1/20	20	Hém. totale
44	1/10		
42	3/10		

Saponine 1/6250.

cm³.		cm³.	
0,1	»	0,5	»
0,15	»	0,6	»
0,2	1/120	0,7	»
0,25	1/10	0,8	»
0,3	4/10	0,9	»
0,35	6/10	1	Stade annul.
0,4	8/10		

Le malade est remis au même traitement.

24 *avril* 1912. — *Numération.*

Hématies	800 000
Leucocytes	6 600

30 *avril* 1912. — *Résistance globulaire.*

NaCl 7 p. 1 000.

54	1/300	40	2,5/10
52	1/250	36	8/10
50	1/200		
48		10	Stade annul.
44	1/15		

A partir de ce moment, l'anémie s'accroît très rapidement, comme en témoignent les numérations suivantes.

3 *mai* 1912.

Hématies	890 000
Leucocytes	5 500

7 *mai* 1912.

Hématies	710 000
Leucocytes	5 000

12 *mai* 1912.

Hématies	530 000
Leucocytes	2 400

Le malade meurt le 27 mai. A l'autopsie, on constate que tous les organes sont sains, et qu'il n'y a pas de néoplasme. La moelle fémorale est rouge, et en réaction surtout normoblastique.

Obs. IX. — Homme de trente ans, ne présentant aucune lésion organique, et entrant à l'hôpital pour faiblesse et anémie extrêmes, datant, d'après ses dires, de trois mois environ ; il présente, en outre, un subictère très net sans pigments vrais ni sels biliaires dans l'urine ; mais la réaction de Gmelin est positive dans le sérum qui d'ailleurs est franchement jaune.

25 *octobre* 1912.

Hématies	920 000
Hémoglobine	50 p. 100
Leucocytes	2 500
Polynucléaires neutrophiles	63 p. 100
Eosinophiles	2 —
Lymphocytes	7 —
Moyens mononucléaires	21 —
Grands mononucléaires	8 —

Il n'y a ni myélocytes, ni hématies nucléées. L'anisocytose et la poikilocytose sont à peine marquées.

La coagulation n'est pas retardée, et le caillot se rétracte normalement.

Auto-agglutination des hématies.

25 *octobre* 1912. — *Résistance globulaire.*

NaCl 7 p. 1 000

56		38	8/10
54	1/300	36	»
32		34	»
50	1/200	32	Stade
48	1/20		annul.
46	1/10	30	»
44	2/10		
42	3/10	10	Hém.
40	5,5/10		totale.

Saponine 1/6250.

cm³.		cm³.	
0,1	»	0,5	»
0,15	»	0,6	Stade
0,2	1/150		annul.
0,25	1/20	0,7	Hém.
0,3	4/10		totale.
0,35	7/10	0,8	»
0,4	8/10	0,9	»

Le traitement institué comporte la suralimentation et le protoxalate de fer. A partir de ce moment, la situation s'améliore, et l'on voit apparaître une réaction myéloïde du sang.

29 *octobre* 1912.

Hématies	930 000
Leucocytes	3 700
Polynucléaires neutrophiles	61 p. 100
Eosinophiles	1 —
Mastzellen	1 —
Lymphocytes	10 —
Moyens mononucléaires	17 —
Grands mononucléaires	7 —
Myélocytes neutrophiles	5 —

7 *novembre* 1912.

Hématies	1 270 000
Leucocytes	3 200
Polynucléaires neutrophiles	76 p. 100
Eosinophiles	1 —
Mastzellen	3 —
Lymphocytes	3 —
Moyens mononucléaires	13 —
Grands mononucléaires	4 —
Myélocytes	4 —
Normoblastes	1 —

Le malade sort de l'hôpital sur sa demande, le 10 novembre.

Si nous examinons ces quatre observations, nous remarquons qu'elles présentent toutes un syndrome d'altération globulaire, caractérisé surtout par une hyporésistance des hématies aux solutions salines; l'hémolyse initiale a en effet varié, suivant les cas, du tube 52 au tube 60; par contre, l'allongement de la courbe n'a jamais été extrêmement accentué; il n'est vraiment net que dans l'observation VIII, lors du premier examen; ce qu'on remarque, en général, c'est un allongement partiel portant sur la partie initiale de la courbe, ce qui semble indiquer que les processus de destruction globulaire se sont surtout exercés sur les hématies les moins résistantes et ont peu altéré les autres. Ces différents caractères apparaîtront nettement sur les courbes ci-jointes.

Au total, il nous semble que la fragilité globulaire est un fait plus général au cours des anémies pernicieuses, qu'on ne l'a dit jusqu'ici, puisqu'elle existait d'une façon plus ou moins accentuée dans nos quatre cas; il faut remarquer, d'ailleurs, que dans l'observation IX et dans l'observation VIII, sauf lors du premier examen, l'hyporésistance aurait passé inaperçue avec les méthodes ordinaires dont la sensibilité ne dépasse pas 1/100.

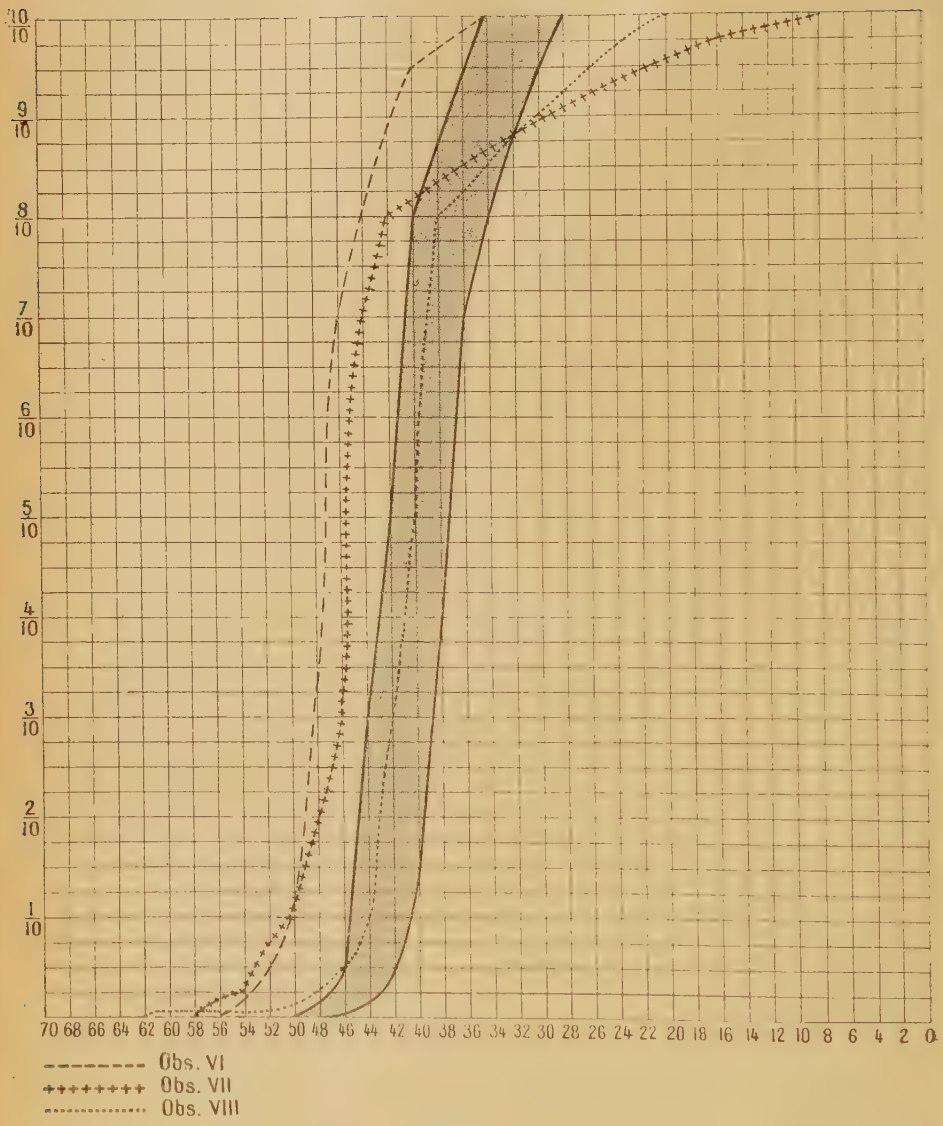
Au contraire, la résistance globulaire à la saponine ne nous paraît pas modifiée au cours de l'anémie pernicieuse; elle était normale dans les deux cas où nous l'avons étudiée; nous avons pu faire le même examen chez une malade dont l'observation complète a été publiée par MM. Widal et Weissenbach, et nous avons trouvé les chiffres suivants qui sont également normaux [1].

Saponine à 1/625o.

cm³.		cm³.	
0,1	»	0,6	8/10
0,15	»	0,7	»
0,2	»	0,8	»
0,25	1/100	0,9	»
0,3	1/15	1.	»
0,35	2/10	1,1	»
0,4	6/10	1,2	»
0,5	7/10		

Une objection pourrait cependant être faite, c'est que les fragilités observées fussent non la cause, mais la conséquence de l'état anémique;

1. Dans le même ordre d'idées, il faut noter qu'Abderhalden et Frei n'ont pas trouvé de fragilité globulaire vis-à-vis de la saponine chez des chevaux atteints d'anémie pernicieuse.



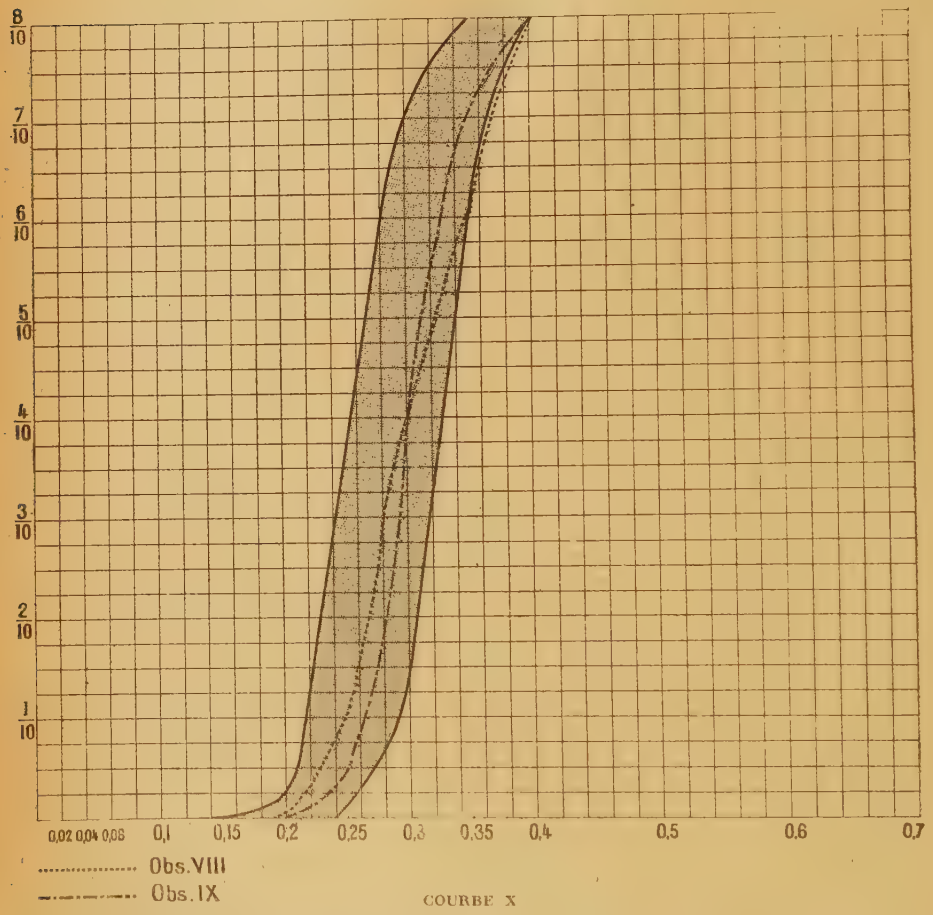
COURBE IX

Résistance globulaire aux solutions salines dans l'anémie pernicieuse.

il existe, en effet, un certain nombre de cas assez troublants dans lesquels la fragilité globulaire apparaît à la suite d'hémorragies abondantes et surtout répétées; MM. Widal et Joltrain ont rapporté un cas d'ictère hémolytique après des hématuries abondantes au cours d'une tumeur de la vessie et un cas tout à fait analogue a été observé par MM. Widal et Abrami après une fausse couche accompagnée de métrorragies et d'épistaxis: nous pouvons y joindre deux observations personnelles d'hyporésistance sans ictère, l'une peu accentuée après de grandes hématémèses (obs. I), l'autre extrêmement nette, au cours de métrorragies durant depuis près de six mois et consécutives à un placenta prœvia (obs. IV). Enfin, toujours dans le même ordre d'idées, il faut citer les constatations de Th. Smith qui, examinant le sang de chevaux saignés depuis plusieurs années en vue de fournir du sérum antidiphtérique, trouve une hyporésistance portant sur toutes les hématies et déplaçant la courbe en totalité vers la gauche. Nous ne croyons pas, cependant, que les hyporésistances des anémies pernicieuses puissent être assimilées aux faits que nous venons de signaler. Tout d'abord, la fragilité globulaire n'est pas constante au cours des états anémiques et nous verrons, en étudiant les anémies secondaires, qu'il existe des états où la déglobulisation est intense et où la résistance des hématies est normale ou même augmentée. D'autre part, les hyporésistances consécutives aux hémorragies se produisent dans des conditions assez spéciales, lorsque le sang répandu a pu séjourner quelque temps dans une cavité de l'organisme (vessie, estomac, utérus); il est alors vraisemblable qu'un processus d'hémolyse a commencé à se produire dans l'intérieur de ces cavités, nécessitant ainsi la formation d'hémolysines qui ont ensuite diffusé dans l'organisme; or, on sait que la présence d'hémolysines aboutit rapidement à une fragilisation des hématies circulantes. Les faits que nous étudions seraient alors analogues à ceux où l'on a pu constater des hémolysines dans la circulation après des hémorragies méningées ou pleurales (Canus et Pagniez, Guillain et Troisier, Castaigne et A. Weill, Guillain et Laroche). Les faits rapportés par Th. Smith sont d'une interprétation plus difficile; mais il s'agissait d'animaux saignés régulièrement depuis plusieurs années et chez lesquels il a pu se produire, à la longue, des altérations soit dans la formation, soit dans la destruction des hématies, qui rendraient compte des phénomènes observés[1].

1. Il faut rapprocher de ces faits les altérations morphologiques des hématies observées par M. Hayem après des saignées fréquemment répétées.

Si nous examinons maintenant le syndrome de régénération sanguine fourni par l'augmentation de la résistance maxima, nous voyons qu'il coïncide d'une façon satisfaisante avec l'évolution clinique.



COURBE X

Résistance globulaire à la saponine dans l'anémie pernicieuse (globules non lavés).

L'*observation VI* constitue un type clinique d'anémie à déglobulisation rapidement progressive, contre laquelle le repos, la suralimentation et la médication ferrique n'ont eu aucune action, pas même retardante; cette évolution si particulière nous paraît, malgré l'ab-

sence de tout examen anatomo-pathologique, à mettre sur le compte d'une insuffisance fonctionnelle primitive ou secondaire des centres hématopoïétiques. L'examen de la formule sanguine, à vrai dire, n'eût pas permis une telle conclusion : l'anisocytose, la poikilocytose et la polychromatophilie n'ont jamais fait défaut. La réaction myéloïde, absente lors du premier examen, a fait son apparition à un moment où la déglobulisation était devenue extrême, confirmant ainsi ce que nous avons dit précédemment sur le peu de valeur des hématies nucléées en tant que signe d'une activité fonctionnellement suffisante de la moelle. Par contre, les courbes de résistance globulaire se sont montrées exactement superposables à l'évolution clinique; lors du premier examen, le stade annulaire apparaissait au tube 38 et l'hémolyse totale au tube 34; à l'examen suivant, on notait le stade annulaire au tube 40 et l'hémolyse totale au tube 34. Ce sont là des chiffres notablement inférieurs aux chiffres normaux, indiquant une diminution de la résistance maxima; on peut en conclure que le nombre des hématies jeunes était moins grand qu'à l'état normal, et qu'on se trouvait, par conséquent, en présence d'un sang où les processus de rénovation sanguine étaient moins intenses que normalement. Ici donc, le nouveau signe que nous proposons pour apprécier l'hématopoïèse s'est montré plus conforme à l'évolution clinique que les signes tirés de la formule sanguine; parmi ces derniers, nous devons pourtant remarquer que, conformément aux idées de M. Hayem, le seul élément de gravité résultant de l'examen hématologique était l'irrétractilité du caillot.

Il nous faut encore insister sur la forme particulière, dans ce cas, de la courbe d'hémolyse : au cours de nombreux examens, c'est le seul cas où nous ayons rencontré une hyporésistance frappant toutes les hématies et déplaçant la courbe en bloc, vers la gauche; c'est le seul cas aussi où nous nous soyons trouvé en présence d'une anémie évoluant cliniquement sans rémission et s'accompagnant d'irrétractilité du caillot. Il nous semble qu'il y a un lien entre ces deux faits : la régénération sanguine faisait défaut, les hématies circulantes vont sans cesse en se fragilisant, sans que de nouvelles hématies plus résistantes viennent maintenir l'équilibre; on conçoit alors que, peu à peu, toutes les hématies deviennent plus fragiles que dans un sang normal, ce qui se traduit graphiquement par une courbe d'hyporésistance globale.

L'*observation VII* a eu une évolution clinique diamétralement

opposée; quand la malade est entrée à l'hôpital elle avait un chiffre de globules aussi bas que celui de la malade précédente. Mais, sous l'influence du repos et de la médication ferrugineuse, l'anémie a rétrocédé, si bien qu'après trois mois et demi, la malade pouvait quitter le service avec plus de 3 millions de globules par millimètre cube. Il s'agissait donc là, de toute évidence, d'une anémie evec rénovation sanguine très accentuée. La formule hématologique était bien, il est vrai, celle d'une anémie orthoplastique, mais ne se distinguait pas d'une façon fondamentale de celle de l'observation précédente. Quant à la résistance maxima, elle était considérablement augmentée; lors du premier examen, l'hémolyse n'était pas complète au tube 10; au deuxième examen, on notait le stade annulaire au tube 22 et l'hémolyse totale au tube 8. Dans ce cas, par conséquent, à une évolution clinique inverse, s'est superposée une courbe de résistance présentant, elle aussi, des caractères inverses de la précédente.

L'*observation VIII* est un cas clinique intermédiaire. Il s'agit, dans l'ensemble, d'une évolution progressive, mais avec une certaine défense de la part des organes hématopoïétiques, puisque, à de certains moments, sous l'influence du repos à l'hôpital, on a pu observer sinon une amélioration, du moins un arrêt de la déglobulisation. La réaction myéloïde s'est comportée de façon variable : lors de la première entrée du malade à l'hôpital, elle était insignifiante, et il fallait parcourir une lame avec le plus grand soin pour trouver un mégaloblaste; quand le malade est entré pour la deuxième fois, avec un chiffre de globules sensiblement inférieur, il présentait une poussée normoblastique malgré l'aggravation de son état, et sa formule n'avait pas changé lors du troisième examen malgré que, de l'arrêt de la déglobulisation, on pût conclure à une activité fonctionnelle de la moelle. Ici encore, l'étude de la résistance maxima a conduit à des résultats plus satisfaisants. Au premier examen, le stade annulaire est au tube 24; au deuxième examen, quand le malade revient à l'hôpital après s'être fatigué chez lui, sa résistance maxima baisse un peu et le stade annulaire est au tube 26, en même temps que le chiffre de ses hématies est tombé à 850 000; enfin, après un mois de repos à l'hôpital, alors que l'arrêt de la déglobulisation témoigne d'une poussée dans l'activité médullaire, la résistance maxima augmente considérablement et le stade annulaire est au tube 10. L'autopsie de ce malade a d'ailleurs montré une moelle en activité normoblastique.

Dans l'*observation IX*, enfin, le malade a été suivi trop peu de

temps pour qu'on puisse en tirer des conclusions fermes. On notera cependant qu'il était entré avec une formule aplastique semblant indiquer un épuisement de la moelle, que, par contre, la résistance globulaire, avec le stade annulaire au tube 32 et l'hémolyse totale au tube 10 plaidait en faveur d'une hyperactivité médullaire; ici encore les faits ont confirmé la valeur de l'augmentation de la résistance maxima puisque, dans les jours qui ont suivi, le malade a passé de 920 000 à 1 270 000 hématies par millimètre cube; à ce moment seulement on a vu apparaître une poussée myéloïde.

Nous voudrions rapprocher de ces faits notre observation III d'anémie post-hémorragique. A la suite d'hémorragies intestinales abondantes et répétées, la malade était tombée à 1 450 000 hématies par millimètre cube; les hémorragies ayant cessé, les globules rouges étaient, au bout de quatre jours, probablement sous l'influence du régime lacté exclusif, tombés à 1 210 000. Malgré qu'à ce moment la rénovation sanguine fût nulle, on pouvait voir sur les lames quelques hématies nucléées; par contre, la résistance maxima n'était pas augmentée, le stade annulaire était au tube 32 et l'hémolyse totale au tube 30, et ce n'est que lorsque, sous l'influence d'un régime plus substantiel, additionné de protoxalate de fer, le nombre des hématies a atteint 1 950 000, qu'on a vu l'hémolyse totale descendre jusqu'au tube 18.

Ces augmentations de résistance au cours des états anémiques avaient d'ailleurs déjà frappé divers observateurs. Elles ont été étudiées pour la première fois d'une façon systématique par Morawitz et Pratt, qui ont observé des hyperrésistances considérables chez des lapins rendus anémiques par des injections de phénylhydrazine. Itami et Pratt ont constaté le même phénomène et noté en outre que ces globules, plus résistants, ont une quantité de stroma beaucoup plus considérable que les globules normaux. Ces différents auteurs attribuent cette hyperrésistance à une sorte d'immunisation des hématies circulantes, peut-être sous l'influence des substances mises en liberté par la destruction des hématies fragiles. Récemment, Iscovesco est revenu sur ces faits, et il admet que l'hyperrésistance au cours des états anémiques résulte d'un enrichissement des hématies restantes aux dépens des lipoïdes provenant des globules détruits. L'hyperrésistance, dans cette hypothèse, dépendrait d'une modification des hématies circulantes, et non de la production d'hématies jeunes et n'aurait, par conséquent, aucune valeur comme signe de l'hématopoïèse.

Guillain et Troisier soulèvent également la question de l'hyperrésistance dans les anémies et l'attribuent à la destruction des globules les plus fragiles.

Nous croyons qu'il y a lieu de distinguer, et que toutes les hyperrésistances n'ont pas la même signification. Lorsque nous avons étudié les principales formes que peuvent affecter les courbes de résistance à l'état pathologique, nous avons distingué deux types d'hyperrésistance, l'un portant sur toute la courbe qui est reportée en masse vers la droite, l'autre ne portant que sur la partie terminale de la courbe. Or, les auteurs qui ont étudié l'augmentation de résistance au cours des anémies nous ont paru envisager surtout des courbes du premier type. Morawitz et Pratt disent expressément que l'hyperrésistance était totale et que les hématies des animaux anémiques ne commençaient pas encore à hémolyser dans des solutions pour lesquelles des globules normaux étaient complètement détruits; Guillain et Troisier supposent évidemment des courbes du même genre, puisqu'ils les expliquent par une destruction des globules fragiles. Pour les hyperrésistances de ce type, nous nous rangeons à l'opinion des auteurs qui y voient une modification acquise des hématies circulantes. Cet aspect est, en effet, celui que l'on rencontre dans les ictères d'origine hépatique; on peut le voir également au cours de quelques maladies infectieuses et dans certains cas d'anémies secondaires; enfin, si nous ne l'avons pas rencontré dans les anémies pernicieuses que nous avons étudiées, il y a cependant été signalé, et Stejskal, notamment, en a rapporté une observation typique avec hémolyse initiale au tube 38. On peut donc, de l'ictère à l'anémie cryptogénétique, en passant par les affections aiguës et les anémies secondaires, observer une chaîne ininterrompue de faits du même ordre, et c'est une des raisons pour lesquelles nous croyons qu'il faut leur reconnaître à tous la même pathogénie.

Mais, dans les faits que nous avons développés plus haut, nous n'avons visé que les hyperrésistances du deuxième type, celles dans lesquelles seule la résistance maxima est accrue, et il nous semble que l'interprétation en doit être toute différente.

Nous avons cherché à vérifier, pour ces cas, les hypothèses d'Iscovesco en réalisant des hémolyses partielles et en cherchant si la résistance des hématies restantes se trouve augmentée. Nous avons déterminé des hémolyses partielles légères, d'abord pour nous placer dans des conditions pouvant rappeler celles qui sont réalisées dans l'orga-

nisme, ensuite parce que si l'on détermine des hémolyses fortes on obtient, après passage à l'étuve, une agglutination des hématies non détruites qui forment une sorte de masse sirupeuse dont la consistance vient fausser les résultats.

Expérience. — Hématies normales.

Tube 34. — Stade annulaire et hémolyse totale.

Ces hématies sont mises dans une solution de NaCl à 4,2 p. 1 000 et laissées quatre heures et demie à l'étuve. Au bout de ce temps, on détermine la résistance maxima.

42 . . . . . Stade annulaire.
36 . . . . . Hémolyse totale.

Expérience. — Répétition de l'expérience précédente.

Hématies normales.

34. . . . . Stade annulaire.
30. . . . . Hémolyse totale.

Après contact avec la solution de NaCl à 4,2 p. 1 000.

30. . . . . Stade annulaire et hémolyse totale.

Expérience. — Même expérience, mais avec une solution de NaCl à 4 p. 1 000.

Avant :

34. . . . . Stade annulaire.
30. . . . . Hémolyse totale.

Après :

34. . . . . Stade annulaire.
30. . . . . Hémolyse totale.

Expérience. — Même expérience, mais en déterminant l'hémolyse partielle par la saponine.

Avant :

34. . . . . Stade annulaire.
30. . . . . Hémolyse totale.

Après :

36. . . . . Stade annulaire.
32. . . . . Hémolyse totale.

On voit que, dans l'ensemble, des hématies laissées quelques heures en contact avec les produits de destruction d'autres globules ont une résistance qui ne change pas, ou qui diminue. Une seule fois nous avons observé que le stade annulaire reculait du tube 34 au tube 30, sans qu'il y ait de modification parallèle de l'hémolyse totale.

Nous ne croyons donc pas que l'hypothèse soulevée par Iscovesco puisse rendre compte du type d'hyperrésistance que nous avons étudié, au moins dans les conditions normales. Lorsque des hématies restent en contact d'une façon prolongée avec une quantité relativement considérable de produits de destruction globulaire, peut-être le mécanisme invoqué par Iscovesco peut-il se produire; et nous avons une fois observé une augmentation marquée de la résistance maxima avec abaissement de la résistance minima en étudiant des hématies provenant d'une pleurésie hémorragique. Mais ce sont là des conditions très particulières et trop différentes de celles que réalisent les états anémiques pour que l'on puisse conclure des unes aux autres.

En résumé, nous croyons avoir démontré, tant par l'expérimentation que par des constatations cliniques, que l'augmentation de la résistance maxima seule est en rapport avec la présence dans le sang d'un nombre anormalement considérable d'hématies jeunes, et devient ainsi un signe précieux de la rénovation sanguine. Ce signe nous a paru nettement plus précis que ceux qu'on peut baser sur la formule hématologique; un tel fait n'a rien d'ailleurs qui doive surprendre; il est d'accord avec l'orientation actuelle des recherches médicales, qui consiste essentiellement à remplacer les signes formels tirés de l'anatomie, par des signes fonctionnels tirés de la physiologie pathologique. Il résulte de là que l'on peut, à l'aide des courbes de résistance, suivre les processus de rénovation du sang : l'absence dans le sang de globules hyperrésistants, et le déplacement en masse de la courbe vers la gauche nous paraissent être les principales caractéristiques des anémies sans régénération sanguine.

Enfin, il existe, au cours de l'anémie pernicieuse, des altérations des hématies qui rendent compte de la déglobulisation; ces altérations sont mises en évidence par les solutions salines hypotoniques, mais elles échappent à l'action de la saponine.

CHAPITRE VIII

LA RÉSISTANCE GLOBULAIRE DANS LES ANÉMIES SECONDAIRES

Nous avons examiné les courbes de résistance d'un certain nombre de malades atteints d'affections déglobulisantes, et qui présentaient des anémies plus ou moins marquées, réalisant parfois le syndrome anémie pernicieuse. Ce sont les résultats de ces divers examens que nous consignons dans ce chapitre.

Cancer

Nous en avons observé sept cas.

Obs. X. — Homme atteint d'un cancer de l'estomac, ne donnant qu'un minimum de symptômes gastriques, notamment pas d'hématémèses, mais réalisant un tableau d'anémie pernicieuse.

Hématies	1 400 000
Hémoglobine	30 p. 100
Leucocytes	16 400
Polyneutrophiles	85 p. 100
Eosinophiles	0 —
Lymphocytes	7 —
Moyens mononucléaires	4 —
Grands mononucléaires	4 —
Normoblastes	0,3 —

Obs. XI. — Femme atteinte d'un cancer de l'utérus sans grandes métrorragies.

Hématies	1 680 000
Leucocytes	35 000
Polyneutrophiles	82 p. 100
Eosinophiles	0 —
Lymphocytes	6 —
Moyens mononucléaires	2 —
Grands mononucléaires	10 —

Pas d'hématies nucléées.

Obs. XII. — Homme atteint d'un cancer de l'estomac sans sténose marquée, avec une grosse tumeur perceptible à la palpation, des hématémèses et du moelena.

Hématies	2 740 000
Leucocytes	18 400
Polyneutrophiles	83 p. 100
Eosinophiles	1 —
Lymphocytes	6 —
Moyens mononucléaires	4 —
Grands mononucléaires	6 —

Ni myélocites, ni hématies nucléées.

Obs. XIII. — Femme atteinte d'un cancer de l'estomac avec signe de sténose, et sans hématémèses.

Hématies	1 600 000

Obs. XIV. — Malade atteinte d'un néoplasme de l'intestin, sans moelena.

Hématies	2 250 000

Obs. XV. — Cancer de l'utérus ayant occasionné cinq mois auparavant d'abondantes métrorragies, mais n'ayant pas saigné depuis.

Hématies	1 600 000
Polyneutrophiles	48,8 p. 100
Eosinophiles	4,8 —
Lymphocytes	28 —
Moyens mononucléaires	10,6 —
Grands mononucléaires	6,6 —
Mastzellen	1,4 —
Normoblastes	1,2 —

Poikilocytose et anisocytose; pas de polychromatophilie.

Obs. XVI. — Cancer de l'utérus occasionnant depuis un an de petites métrorragies répétées.

Hématies	1 600 000
Polyneutrophiles	72 p. 100
Eosinophiles	0 —
Lymphocytes	8 —
Moyens mononucléaires	11 —
Grands mononucléaires	7 —
Mastzellen	1 —
Normoblastes	0,6 —

Les tableaux suivants donnent la résistance globulaire de ces différents malades vis-à-vis des solutions chlorurées hypotoniques ainsi que de quelques-uns d'entre eux vis-à-vis de la saponine.

Résistance aux solutions de saponine

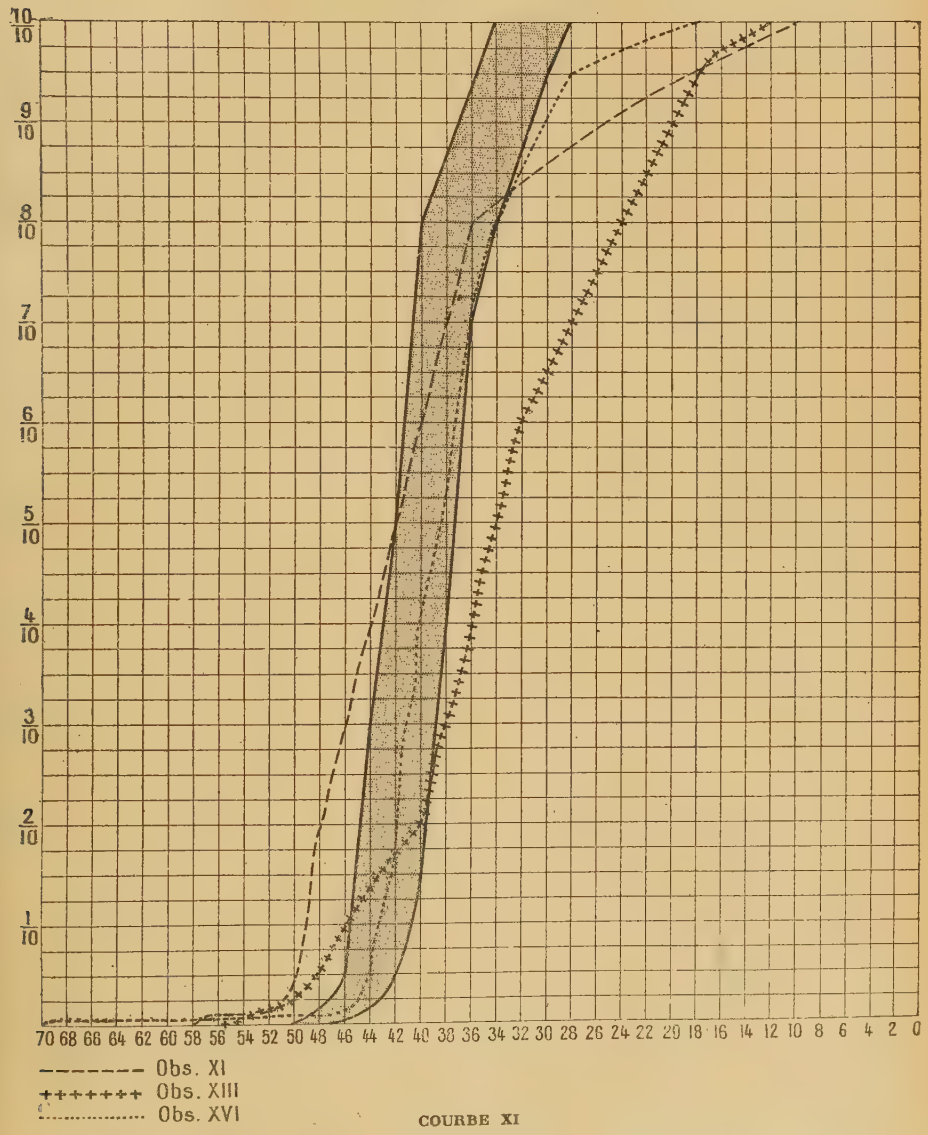
Saponine à 1/6250.	XIV	XV	XVI	Saponine à 1/6250.	XIV	XV	XVI
cm3.				cm3.			
0,1 . . .	»	»	0	0,5 . . .	8/10	»	»
0,15 . .	1/180	»	0	0,6 . . .	»	»	»
0,2 . . .	1/180	1/30	»	0,7 . . .	»	»	»
0,25 . .	1/30	3/10	»	0,8 . . .	»	Hém. totale.	»
0,3 . . .	3/10	5,5/10	»	0,9 . . .	»	»	»
0,35 . .	6/10	7/10	»	1	Hémolyse pas totale.	»	»
0,4 . . .	7/10	8/10	»				

Le premier point qui frappe dans ces sept observations, c'est la fragilité globulaire aux solutions hypotoniques qui s'est montrée constante; comme on le verra sur la courbe XI; le plus souvent, elle est légère, et l'hémolyse initiale varie du tube 52 au tube 56; mais la dernière de nos observations nous a montré une hyporésistance considérable, puisque l'hémolyse était encore nette dans les solutions à 7 p. 1000. Une telle notion n'est pas classique; si la diminution de résistance chez les cancéreux a été notée par quelques anciens auteurs, notamment par Malassez, par Maragliano et par Piperno, la plupart des auteurs, surtout les modernes, sont d'un avis différent. Déjà avec le procédé des numérations Chanel trouve la résistance augmentée chez les cancéreux; tel est également l'avis de Lang et de Veyrassat. Plus près de nous, Bruléne trouve qu'un cas d'hyporésistance globulaire, sur huit examens d'anémies cancéreuses; Vaquez et Laubry concluent de leurs recherches que chez les cancéreux la résistance est normale ou augmentée, mais jamais diminuée. Enfin, tout récemment, Parmentier et Salignat étudiant plus particulièrement le cancer de l'estomac, trouvent la résistance normale ou augmentée, mais jamais diminuée. Il existe cependant quelques cas d'ictère hémolytique développé chez les cancéreux; nous avons déjà rapporté l'observation de Widal et Joltrain dans un cancer de la vessie; il existe de même une observation d'ictère hémolytique au cours de l'évolution d'un cancer gastrique, due à Roque, Chalier et Nové-Josserand; il est vrai que dans ces deux cas, les auteurs tendent

Résistance aux solutions salines à 7 p. 1 000

NUMÉRO des tubes.	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI
70 . . .	»	»	»	»	»	»	1/150
68 . . .	»	»	»	»	»	»	1/150
66 . . .	»	»	»	»	»	»	1/150
64 . . .	»	»	»	»	»	»	1/150
62 . . .	»	»	»	»	»	»	1/150
60 . . .	»	»	»	»	»	»	1/150
58 . . .	»	»	»	»	»	»	1/150
56 . . .	»	1/70	»	»	»	1/300	1/100
54 . . .	»	1/70	»	1/80	»	1/200	1/100
52 . . .	1/100	1/70	1/100	1/50	1/200	1/100	1/100
50 . . .	1/60	1/15	1/100	1/40	1/150	1/15	1/100
48 . . .	1/15	2/10	1/50	1/20	1/40	1/10	1/100
46 . . .	2/10	3/10	1/50	1/10	1/10	1,5/10	1/100
44 . . .	3/10	4/10	1/15	»	2/10	2/10	1/20
42 . . .	4/10	5/10	2/10	»	3/10	3/10	2/10
40 . . .	6/10	6/10	5/10	2/10	4,5/10	4/10	4/10
38 . . .	7/10	7/10	7/10	3/10	5,5/10	5/10	5,5/10
36 . . .	8/10	8/10	8/10	4/10	7/10	6,5/10	7/10
34 . . .	»	»	»	5/10	8/10	8/10	8/10
32 . . .	»	»	»	6/10	»	»	»
30 . . .	»	»	»	»	»	Abondant dépôt comp.	»
28 . . .	»	»	»	7/10	»	N'ont pas été faits.	Stade annul.
26 . . .	»	»	»	»	»	—	»
24 . . .	»	»	»	8/10	»	—	»
22 . . .	Hém. totale	»	»	»	Stade annul.	—	»
20 . . .	»	»	Hém. totale.	»	»	—	»
18 . . .	»	»	»	Stade annul.	»	»	Hém. totale.
16 . . .	»	»	»	»	»	»	»
14 . . .	»	»	»	»	»	»	»
12 . . .	»	»	»	Hém. totale.	»	»	»
10 . . .	»	Hém. totale.	»	»	»	»	»

à incriminer les hémorragies internes, agissant suivant un mécanisme que nous avons déjà discuté; en tout cas, une telle hypothèse ne peut être invoquée que pour les cas qui sont accompagnés d'hémorragies répétées, et nous sommes enclin à voir une influence de ce genre dans la dernière de nos observations où la fragilité globulaire était si exceptionnellement marquée. Mais cette interprétation ne vaut pas pour nos autres observations dans lesquelles les hémorragies ont été



COURBE XI

Résistance globulaire aux solutions salines chez les cancéreux.

peu marquées ou nulles. Nous croyons donc qu'en employant une méthode suffisamment sensible, on observera un certain degré de fragilité vis-à-vis des solutions hypotoniques chez la plupart des cancéreux anémiques. Par contre, dans les trois cas où nous l'avons recherchée, la résistance était normale vis-à-vis des solutions de saponine.

Dans nos sept observations, nous avons constaté une augmentation de la résistance maxima. Un tel fait est banal dans les états anémiques, et nous savons qu'il correspond à la réaction des organes hématopoïétiques luttant contre la déglobulisation. Cette augmentation de la résistance maxima est d'ailleurs expressément notée par Parmentier et Salignat. Il est possible que les anciens auteurs qui ont constaté une hyperrésistance chez les cancéreux aient été conduits à cette opinion par cette augmentation de la résistance maxima, surtout s'ils employaient le procédé des numérations qui ne permet pas de suivre l'ensemble de la courbe.

Un dernier point nous paraît digne de remarque, c'est l'allongement marqué que subit la courbe dès que l'anémie devient considérable. Dans notre *observation XIII* l'allongement était tel qu'en certains points de la courbe, il fallait deux ou trois tubes pour que l'hémolyse progressât de 1/10. Ce fait a déjà été signalé par Viola et par Parmentier et Salignat. Il nous a paru d'autant plus frappant que dans les quatre observations d'anémie pernicieuse cryptogénétique que nous avons étudiées, jamais la courbe n'a subi d'allongement notable. Il est donc possible qu'il y ait là tout au moins un élément de présomption dans les cas où le diagnostic est hésitant sur la nature cancéreuse ou non d'une anémie du type pernicieux.

Si nous résumons ces constatations, nous voyons que *l'anémie cancéreuse est caractérisée par une légère diminution de la résistance aux solutions hypotoniques sans modifications de la résistance aux solutions de saponine*, par une augmentation plus ou moins forte de la résistance maxima, et *par un allongement particulièrement marqué de la courbe* qui peut fournir un élément de diagnostic.

Mal de Bright

Nous avons étudié la résistance globulaire chez six brightiques, dont quatre étaient de grands anémiques.

Obs. XVII[1]. — Homme atteint de mal de Bright avec rétention azotée

1. Observation due à l'obligeance de notre collègue Brodin.

et cholestérinémie et présentant une anémie du type pernicieux. Au moment de l'examen, le malade était dans un état urémique à prédominance digestive et fut emmené mourant par sa famille peu de temps après.

Urée du sérum. — Au cours du séjour du malade à l'hôpital, le taux de l'azotémie a suivi une marche progressive, passant de 3 gr. 35 à 4 gr. 47 par litre.

Cholestérine du sérum. — A oscillé, au cours des divers examens, de 2 gr. 35 à 3 grammes par litre.

Numération :

Hématies	790 000
Leucocytes	6 700
Polynucléaires	81 p. 100
Mononucléaires	10 —

Ni myélocytes, ni hématies nucléées, ni polychromatophilie.
On note par contre de la poikilocytose et de l'anisocytose.

Obs. XVIII[1]. — Mal de Bright à forme azotémique chez une tuberculeuse. Anémie extrême.

Urée du sérum. — A varié de 90 centigrammes à 2 gr. 13.

Numération :

Hématies	1 245 000
Hémoglobine	30 p. 100
Valeur globulaire	1,08
Leucocytes	13 400
Polyneutrophiles	77,7 p. 100
Eosinophiles	0 —
Lymphocytes	9 —
Moyens mononucléaires	1,5 —
Mastzellen	0,2 —
Myélocytes neutrophiles	0,5 —
Cellules de Türck	0,7 —
Formes en histolyse	2,4 —
Normoblastes	9 p. 700 leucocytes.
Mégaloblastes	7 p. 700 leucocytes.

Anisocytose ; légère poikilocytose ; polychromatophilie peu marquée.

1. Observation due à l'obligeance de nos collègues Kindberg et Cain.

Obs. XIX. — Mal de Bright en état d'urémie respiratoire chez un saturnin de vingt-neuf ans. Azotémie. Pas de rétention chlorurée. Anémie.

Urée du sérum . . . . . 3 gr. 35

Sérum lactescent.

Numération :

Hématies. 2 000 000

Obs. XX. — Mal de Bright avec urémie à prédominance digestive. Azotémie. Pas de rétention chlorurée. Anémie du type pernicieux.

Urée du sérum . . . . . 2 gr. 54

Numération :

Hématies.	1 620 000
Leucocytes.	28 400
Polyneutrophiles	92 p. 100
Eosinophiles	0,3 —
Lymphocytes.	3,3 —
Moyens mononucléaires.	2 —
Grands mononucléaires.	2,3 —

Ni normoblastes, ni myélocytes.

Les hématies paraissent normales ; il n'y a ni anisocytose, ni poikilocytose, ni polychromatophilie.

Obs. XXI. — Mal de Bright avec azotémie et hypercholestérinémie. Pas de rétention chlorurée. Hypertension (19 au Vaquez).

Urée du sérum. . . . . 2 gr. 80
Cholestérine du sérum. . . . . 2 gr. 80

Obs. XXII. — Mal de Bright avec grosse albuminurie (8 gr. par vingt-quatre heures) et gros œdèmes chez un malade atteint d'un lupus très étendu de la jambe. Aucun signe clinique d'azotémie.

Nous donnons dans le tableau suivant la résistance globulaire de ces différents malades aux solutions chlorurées hypotoniques.

Résistance globulaire aux solutions de NaCl à 7 p. 1 000

NUMÉRO des tubes.	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII
68. . . .	1/200	»	»	»	»	»
66. . . .	1/200	»	»	»	»	»
64. . . .	1/200	»	»	»	»	»
62. . . .	1/200	»	»	»	»	»
60. . . .	1/200	»	»	»	»	»
58. . . .	1/200	»	1/300	»	»	»
56. . . .	1/200	»	1/300	»	»	»
54. . . .	1/200	1/200	1/200	»	»	»
52. . . .	1/200	1/100	1/150	»	»	»
50. . . .	1/200	1/30	1/100	»	»	»
48. . . .	1/100	1,5/10	1/30	»	»	»
46. . . .	1/30	3/10	1/20	»	»	1/150
44. . . .	2/10	4,5/10	1/10	»	1/180	1/30
42. . . .	5/10	6/10	2/10	»	1/60	1/10
40. . . .	8/10	7/10	3/10	»	1,5/10	2/10
38. . . .	»	8/10	4/10	1/70	3,5/10	4/10
36. . . .	»	»	5/10	»	7/10	6/10
34. . . .	»	»	6/10	1/10	8/10	8/10
32. . . .	»	»	7/10	4/10	»	»
30. . . .	Stade annul.	»	8/10	7/10	Stade annul.	Stade annul.
28. . . .	Hémol. totale.	Stade annul.	»	8/10	Hémol. totale.	»
26. . . .	»	»	»	»	»	»
24. . . .	»	Hémol. totale.	»	»	»	»
22. . . .	»	»	»	»	»	»
20. . . .	»	»	»	»	»	»
18. . . .	»	»	Stade annul.	»	»	Hémol. totale.
16. . . .	»	»	»	Stade annul.	»	»
14. . . .	»	»	»	»	»	»
12. . . .	»	»	Hémol. totale.	Hémol. totale	»	»
10. . . .	»	»	»	»	»	»

Chez quatre de ces malades, nous avons étudié la résistance globulaire vis-à-vis des solutions de saponine, et chez deux d'entre eux, nous avons en même temps cherché quel était le pouvoir protecteur du sérum. Nous donnons également ces résultats sous forme de tableaux. Il s'agissait dans ces cas de globules simplement déplasmatisés.

Résistance globulaire à la saponine

SAPONINE 1/6 250.	XVIII	XIX	XX	XXI
cm³.				
0,02	»	»	»	1/200
0,06	»	»	»	1/180
0,1	»	»	»	1/150
0,15	»	»	»	1/120
0,2	»	»	»	1/80
0,25	1/30	1/70	1/300	1/30
0,3	2,5/10	1/20	1/70	1/10
0,35	6/10	1/10	1/15	4/10
0,4	7/10	5/10	4/10	7/10
0,5	8/10	8/10	7/10	8/10
0,6	»	»	8/10	»
0,7	Stade annulaire.	»	»	Stade annulaire
0,8	»	»	»	Hémolyse totale
0,9	»	Encore un dépôt compact.	Encore un dépôt compact.	»

Résistance à la saponine en présence du sérum

SAPONINE 1/6 250.	XX	XXI	SAPONINE 1/6 250.	XX	XXI
cm3					
0,5	»	»	1,1	»	3/10
0,6	»	»	1,2	»	5,5/10
0,7	»	1/180	1,3	»	7/10
0,8	1/100	1/70	1,4	»	8/10
0,9	1/15	1/30	1,5	»	»
1	2/10	1/10	1,6	»	Encore un dépôt compact.

Avant de chercher à interpréter ces faits, nous voulons y joindre deux observations qui, tout en n'ayant pas trait à des brightiques, se rattachent néanmoins à cette question.

Obs. XXIII[1]. — Homme entré à l'hôpital pour faiblesse et anémie. A l'examen, on constate qu'il s'agit d'un tabétique au début, porteur en outre d'une insuffisance aortique. Au moment de l'entrée à l'hôpital, il présentait

1. Observation due à l'obligeance de notre collègue Brodin.

une légère albuminurie, avec une amorce d'azotémie, le taux de l'urée du sérum étant de 55 centigrammes par litre et une élévation du coefficient d'Ambard qui atteignait 0,16. Sous l'influence du repos à l'hôpital, l'azotémie descendit à 22 centigrammes, pendant que le coefficient d'Ambard tombait à 0,058; en même temps l'anémie s'améliorait sensiblement. Pendant tout ce temps, le taux de la cholestérine du sérum fut à peu près normal, et oscilla entre 1 gr. 80 et 1 g. 65 par litre.

7 *juin* 1912 :

Hématies	1 940 0 0
Leucocytes	12 600
Polynucléaires	75 p. 100
Mononucléaires	25 —

Résistance.
NaCl 7 p. 1 000.

58	»	42	7/10
56	1/200	40	8/10
54	1/50	38	»
52	1/15	36	»
50	1/10	34	»
48	2/10	32	»
46	3/10	30	Stade
44	5/10		annul.

26 *juin* 1912.

Hématies	2 400 000

Résistance.
NaCl 7 p. 1 000.

56	»	38	7/10
54	1/200	36	8/10
52	1/130	34	»
50	1/70	32	»
48	1/10	30	»
46	2/10	28	»
44	3,5/10	26	Stade
42	4,5/10		annul.
40	6/10	24	»

Obs. XXIV. — Malade hypertendu (20 au Vaquez) avec bruit de galop, présentant en outre de l'emphysème et faisant par périodes de la subasystolie. Le foie est gros et légèrement sensible à la pression. Il n'existe aucun signe de brightisme.

Urée du sérum	40 centigrammes.
Cholestérine du sérum	2 gr. 80

Résistance.

NaCl 7 p. 1 000.

50	»	34	7/10
48	»	32	8/10
46	»	30	»
44	1/250	28	»
42	1/40	26	Stade annul.
40	1/10		
38	3/10	18	Hém. totale.
36	5/10		

Saponine 1/6250.

0 cm³ 02, 0,06, 0,1, 0,15	1/50
0,2	1/40
0,25	1/30
0,3	1/10
0,35	4,5/10
0,4	»
0,5	»
0,6	»
0,7	Stade annul.
0,8	»
0,9	Hém. totale.

Saponine 1/6250 + 1 goutte de sérum.

0 cm³ 35, 0,4, 0,5, 0,6	1/150
0,7, 0,8	
0,9	1/70
1	1/20
1,6	Hém. totale.

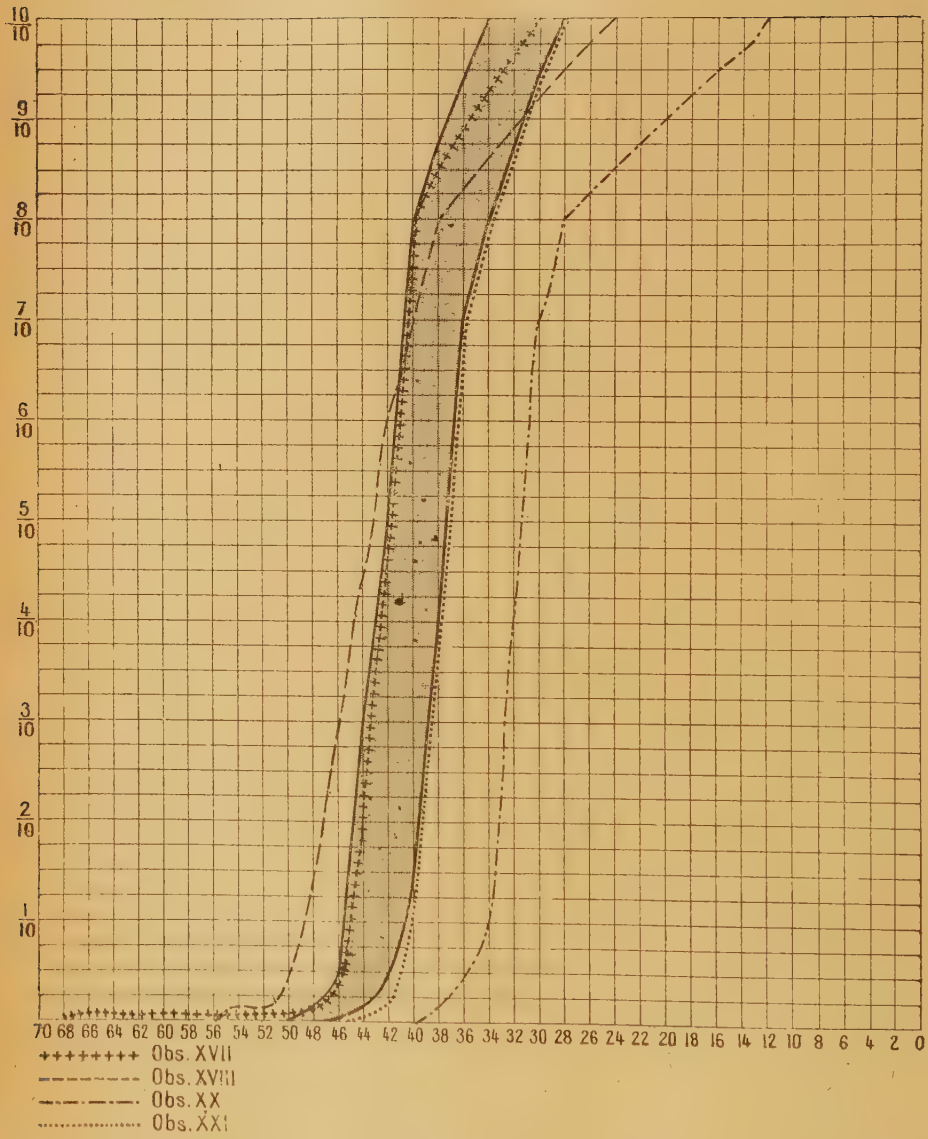
Tous ces faits relatifs aux néphrites sont assez contradictoires, et l'interprétation en est difficile; d'ailleurs ils sont trop peu nombreux pour permettre autre chose que des hypothèses. Un premier point de vue à noter est que chez tous ces malades, il existe une altération sanguine; un seul est à peu près normal, c'est le brightique chlorurémique de l'observation XXII; nous disons « à peu près normal », parce que l'hémolyse initiale n'est pas modifiée, il y a une augmentation de la résistance maxima qui est un témoignage indirect de destruction globulaire, et un allongement de la courbe que nous considérons comme un petit signe d'altération des hématies. Les autres malades peuvent se répartir en trois groupes; dans le premier groupe rentrent trois malades (obs. XVII, XVIII et XIX) chez lesquels il y a une diminution marquée de la résistance aux solutions hypotoniques, avec une tendance à l'augmentation de la résistance aux solutions de

saponine; l'hémolyse initiale se fait, en effet, dans les tubes contenant 0 cm³ 25 de la solution de saponine à 1/6 250. Le deuxième groupe contient un malade (obs. XX) qui présentait à la fois une très forte hyperrésistance aux solutions hypotoniques, et une tendance à l'hyperrésistance vis-à-vis des solutions de saponine. Enfin le troisième groupe répond au malade de l'observation XXI chez qui on note une légère augmentation de résistance aux solutions hypotoniques et une hyporésistance marquée vis-à-vis de la saponine. Ce sont ces faits qu'il nous faut essayer d'interpréter; mais auparavant nous avons représenté dans chaque groupe une courbe caractéristique. (Courbes XII et XIII.)

Les trois malades du premier groupe étaient tous cliniquement des urémiques, et tous les trois présentaient une azotémie manifeste. Il y a donc lieu de se demander si l'azotémie n'est pas un facteur d'altérations globulaires vis-à-vis des solutions hypotoniques, et par suite d'anémie. Cliniquement, c'est chez les azotémiques que se rencontrent les syndromes d'anémie pernicieuse, mais l'étude de la résistance globulaire n'a pas souvent été faite jusqu'ici chez de tels malades. Nous ne connaissons guère que l'observation de MM. Widal, Abrami et Brulé dans laquelle la fragilité globulaire ait été recherchée; dans ce cas, la résistance avait été trouvée normale; mais nous devons rappeler à ce propos ce que nous avons déjà dit sur la sensibilité insuffisante des méthodes usuelles avec lesquelles, par exemple, notre malade de l'observation XVII aurait été considéré comme ne présentant aucune altération sanguine.

Il est vrai que les malades des observations XX et XXI, dont la résistance aux solutions salines était fortement augmentée, étaient également des azotémiques mais ces deux malades présentaient une forte cholestérinémie; dans l'observation XXI, la rétention de cholestérine atteignait le taux de la rétention uréique; dans l'observation XX il devait être supérieur, à en juger par l'intensité plus grande du pouvoir empêchant du sérum vis-à-vis de la saponine; au contraire, dans l'observation XVII, la rétention d'urée dépasse notablement la cholestérinémie.

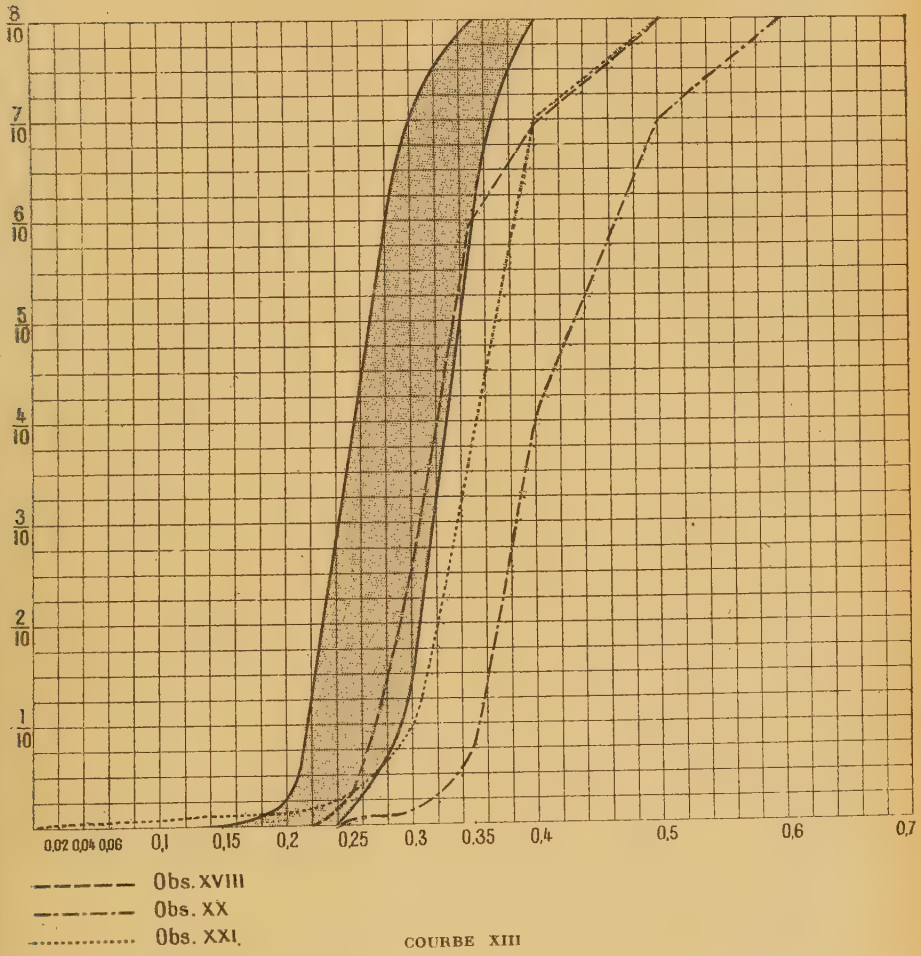
Il semble résulter de ces faits, encore qu'ils soient peu nombreux, que la rétention chlorurée ne retentit pas sur la résistance globulaire; le rétention azotée pure ou prédominante fragilise les hématies vis-à-vis des solutions salines; mais cette altération peut être compensée par la rétention des lipoïdes et des graisses qui, lorsqu'elle est très accentuée, se traduit par une hyperrésistance aux solutions salines;



COURBE XII

Résistance globulaire aux solutions salines chez les brightiques.

en même temps on voit apparaître des modifications de la résistance à la saponine qui, dans l'observation XXI, était nettement diminuée;



COURBE XIII

Résistance globulaire à la saponine chez les brightiques (globules non lavés).

malgré que, dans l'observation XX la résistance fût plutôt augmentée, nous croyons, en nous appuyant sur des faits que nous étudierons plus loin, que les hypercholestérinémies ont habituellement pour résultat de fragiliser les globules rouges vis-à-vis de la saponine.

Ces hypothèses nous paraissent corroborées par des observations XXIII et XXIV. Dans le premier cas, il s'agit d'un malade ayant présenté une forte anémie avec rétention uréique passagère et élévation du coefficient d'Ambard ; à vrai dire, la rétention azotée a toujours été minime, si bien que la possibilité d'autres causes de déglobulisation ne peut pas être absolument exclue; néanmoins l'amélioration de l'anémie, marchant de pair avec le rétablissement des fonctions rénales, doit être retenue. Chez ce malade, qui ne présentait pas de cholestérinémie, la résistance aux solutions salines s'est montrée diminuée, d'abord d'une façon sensible, puis moins nettement, lorsque l'anémie s'est améliorée.

Le malade de l'observation XXIV présentait des troubles humoraux exactement inverses, c'est-à-dire un chiffre d'urée normal coïncidant avec une assez notable cholestérinémie ; sa résistance aux solutions salines était augmentée, alors qu'elle était fortement diminuée vis-à-vis de la saponine.

Abstraction faite de l'interprétation qu'il convient de confier à ces faits, et sur laquelle nous aurons à revenir, nous retiendrons donc simplement que la fragilité aux solutions salines paraît surtout fréquente au cours des rétentions azotées; la fragilité à la saponine se rencontre au contraire dans les cas de mal de Bright accompagnés de cholestérinémie.

Il existe en résumé, au cours des anémies brightiques, des altérations globulaires assez variables suivant les cas et à propos desquelles le petit nombre d'observations que nous avons pu réunir ne nous permet que de soulever des hypothèses ; en tout état de cause et quelles que soient les solutions qu'une étude plus approfondie des faits permettra d'apporter, il faut retenir qu'on trouve à la base des anémies brightiques une lésion directe des hématies par les diverses substances toxiques retenues. La lésion varie avec la nature de ces substances; et c'est là un exemple de plus à l'appui de la doctrine de M. Widal, à savoir que le brightisme n'est pas une maladie univoque, et qu'aux diverses rétentions qu'on y observe correspondent des altérations humorales et cellulaires variées, et, par suite, des types cliniques différents.

Saturnisme

Obs. XXV. — Malade âgé de trente-cinq ans, travaillant depuis quatre mois comme plombier, et entrant à l'hôpital pour sa première colique;

colique de plomb typique avec légère température (aux environs de 38°). — La tension artérielle est à 22 au Potain. Le malade est pâle et présente un léger subictère conjonctival.

Numération :

Hématies	3 620 000
Leucocytes	17 000
Polyneutrophiles	68 p. 100
Eosinophiles	0 —
Lymphocytes	12 —
Moyens mononucléaires	12 —
Grands mononucléaires	8 —
Hématies granuleuses	17 —

Ni myélocytes, ni hématies nucléées.

Obs. XXVI. — Saturnin, entré à l'hôpital pour une colique de plomb et présentant du subictère.

Numération :

Hématies	3 700 000
Leucocytes	16 000
Polyneutrophiles	69 p. 100
Eosinophiles	6,5 —
Lymphocytes	10 —
Moyens mononucléaires	7 —
Grands mononucléaires	7 —
Hématies granuleuses	19 —

Ni myélocytes, ni hématies nucléées.

Obs. XXVII. — Malade travaillant depuis de nombreuses années comme peintre en bâtiment. Entré pour encéphalopathie saturnine avec crises épileptiformes.

Numération :

Hématies	4 400 000
Leucocytes	10 400
Polyneutrophiles	68 p. 100
Eosinophiles	1 —
Lymphocytes	12 —
Moyens mononucléaires	12 —
Grands mononucléaires	7 —

Obs. XXVIII[1]. — Homme de quarante ans, peintre en bâtiments depuis de nombreuses années, et présentant les signes habituels de l'intoxication saturnine chronique. Il entre à l'hôpital Tenon le 8 septembre 1912 pour une crise d'encéphalopathie saturnine. Du 15 au 20 septembre, il présente un subictère passager.

28 *septembre* 1912.

Hématies	3 750 000
Hématies granuleuses	6 p. 100

2 *octobre* 1912.

Hématies	4 300 000
Polynucléaires neutrophiles	66 p. 100
Eosinophiles	3,4 —
Lymphocytes	11,2 —
Moyens mononucléaires	13,3 —
Grands mononucléaires	4,4 —

L'examen de la résistance globulaire a été fait le 1er octobre à un moment où l'ictère avait complètement disparu.

Obs. XXIX. — Peintre en bâtiments depuis trente-deux ans. Nombreuses coliques de plomb. Examen à la fin d'une crise. Tension artérielle 24 (Pachon).

Obs. XXX. — Peintre en bâtiments depuis quatre ans. Début de paralysie radiale. Examen à la fin d'une crise de colique de plomb.

Obs. XXXI. — Ouvrier plombier depuis dix ans. A eu trois attaques de plomb, dont la dernière est à peu près terminée. Tension artérielle 22 (Pachon).

Cette série de faits est à peu près aussi contradictoire que celle que nous avons observée à propos du mal de Bright. On en jugera par l'examen des courbes XIV et XV. On peut observer des modifications de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques se traduisant soit par une augmentation (obs. XXIX, XXX et XXXI) soit par une diminution (obs. XXV et XXVI). On remarquera à ce propos que ces deux dernières observations constituent deux cas d'*ictère hémolytique*

1. Observation due à l'obligeance de notre collègue Durand.

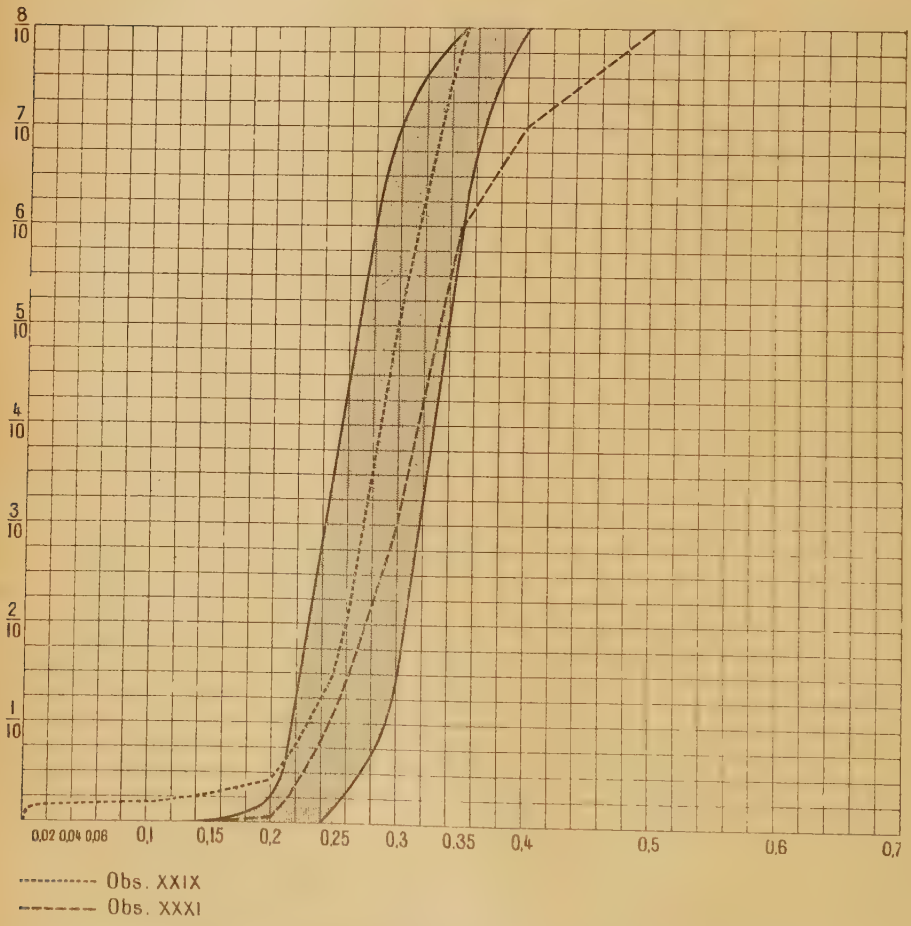
Résistance globulaire aux solutions de NaCl à 7 p. 1000

NUMÉRO des tubes.	XXV	XXVI	XXVII	XXVIII	XXIX	XXX	XXXI
56	»	»	»	»	»	»	»
54	1/100	»	»	»	»	»	»
52	1/100	1/100	»	»	»	»	»
50	1/100	1/100	»	1/250	»	»	»
48	1/50	1/70	1/20	1/150	»	»	»
46	1/50	1/50	1/10	1/20	»	»	»
44	1/10	1/20	1,5/10	1/15	1/250	1/70	»
42	2/10	1/10	3/10	1,5/10	1/80	1/20	1/300
40	5/10	2/10	5/10	2,5/10	1/20	2/10	1/100
38	8/10	4,5 10	7/10	4/10	1,5/10	4/10	1/20
36	»	7/10	8/10	5,5/10	3/10	6/10	2/10
34	»	8/10	»	7/10	7/10	8/10	5/10
32	Stade annul.	»	»	8/10	8/10	»	7/10
30	»	»	»	»	»	Stade annul.	8/10
28	Hém. totale.	Stade annul.	Stade annul.	»	»	»	»
26	»	»	»	»	»	»	Stade annul.
24	»	»	»	Stade annul.	Stade annul. Hém. totale.	»	Hém. totale.
22	»	»	»	Hém. totale.	»	»	»
20	»		»	»	»	»	»

Résistance globulaire à la saponine

SAPONINE 1/6 250.	XXVIII	XXIX	XXX	XXXI
cm³.				
0,02	1/150	1/50	»	»
0,04	1/150	1/50	»	»
0,06	1/150	1/50	»	»
0,1	1/150	1/50	»	»
0,15	1/150	1/40	»	1/300
0,2	1/70	1/30	»	1/100
0,25	1/30	1,5/10	1/100	1/10
0,3	2/10	5/10	2/10	3/10
0,35	5/10	8/10	7/10	6/10
0,4	8/10	»	8/10	7/10
0,5	»	»	»	8/10
0,6	»	Stade annulaire.	»	»
0,7	»	»	»	Stade annulaire.
0,8	»	»	»	Hémolyse totale.
0,9	»	Hémolyse totale.	»	»
1	Hémolyse totale.	»	»	»

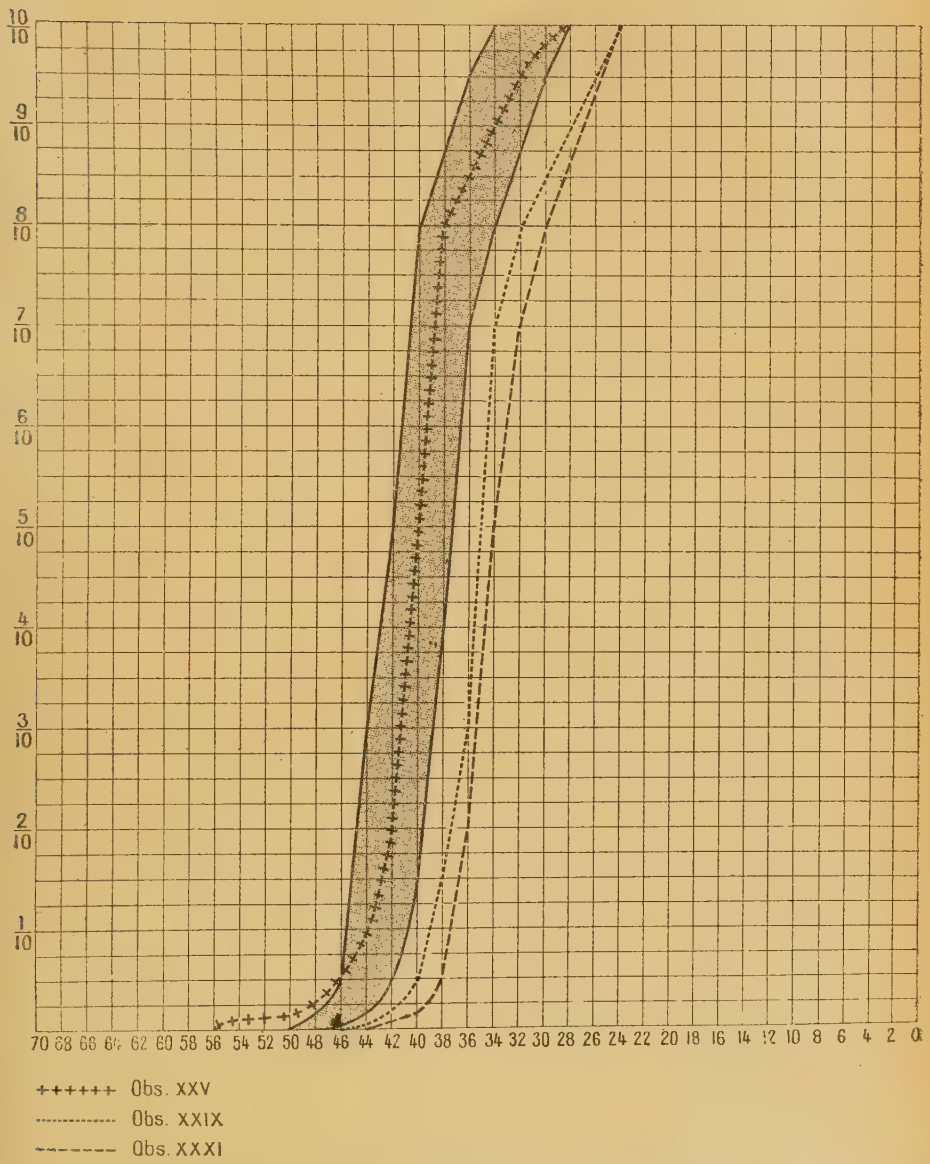
d'origine saturnine, comme en témoignent l'hyporésistance et la présence anormale d'hématies granuleuses. La possibilité de tels faits avait déjà été soupçonnée; MM. Léon Bernard et Troisier ont publié



COURBE XV

Résistance globulaire à la saponine chez les saturnins (globules non lavés).

une observation d'anémie saturnine avec subictère dans laquelle le taux élevé des hématies granuleuses permettait de penser à une origine hémolytique; mais la résistance globulaire fut trouvée normale. Troisier d'autre part a rapporté un cas de subictère chez un saturnin,



COURBE XIV

Résistance globulaire aux solutions salines chez les saturnins.

avec isolysine dans le sérum, mais sans diminution de la résistance globulaire. Nos deux observations rentrent évidemment dans le même groupe de faits, mais elles sont plus démonstratives, parce que la fragilité globulaire a pu y être constatée.

En ce qui concerne la saponine, nous avons observé deux fois une hyporésistance marquée, alors que dans les deux autres cas, la résistance était normale ou tendait à être augmentée. L'interprétation de ces faits est difficile à fournir; il ne nous semble pas probable que le plomb puisse déterminer dans les globules des altérations variables suivant les cas, et nous croyons que l'une ou l'autre des fragilités constatées doit s'expliquer par les troubles secondaires de l'organisme; peut-être l'hyporésistance à la saponine dépend-elle de certaines altérations hépatiques ou surtout rénales; nous avons en effet déjà rencontré une telle hyporésistance dans certaines variétés de néphrite et nous montrerons plus loin qu'elle est presque la règle dans les ictères d'origine hépatique. En fait un de nos malades avait présenté, antérieurement à l'examen, du subictère; l'autre avait un foie gros et sensible, mais n'avait jamais été jaune. Tous deux, d'autre part, étaient des hypertendus.

Quoi qu'il en soit, *chez les saturnins, comme chez les brightiques et les cancéreux, les altérations globulaires paraissent fréquentes et peuvent rendre compte des déglobulisations observées.*

Tuberculose

Le sang des tuberculeux a surtout été étudié au point de vue des hémolysines, mais il y a eu relativement peu de recherches portant sur la résistance globulaire, du moins avec les procédés modernes, car les auteurs anciens ont parfois noté la fragilité des hématies chez les tuberculeux, mais avec des méthodes qui prêtent à la critique; il en est ainsi de Maragliano et de Veyrassat. Plus près de nous, cependant, des constatations du même ordre ont été faites, et l'on a même pu décrire un véritable ictère hémolytique tuberculeux; il en existe au moins trois observations dues, l'une à MM. Landouzy, Gougerot et Salin; l'autre à Jona, et la troisième à MM. Sabrazès, Muratet et Mougneau; MM. Teissier, Cade et Roubier ont, d'autre part, observé un cas d'anémie avec fragilité globulaire (hémolyse initiale au tube 60) chez une tuberculeuse cavitaire avec phtisie laryngée; il est vrai que cette malade était en même temps albuminurique; il y a donc là une réserve à

faire, car le mal de Bright à lui seul est capable d'altérer la résistance des hématies.

Cette question vient d'être reprise récemment, avec les techniques modernes par MM. L. Bernard et Cain. De leurs recherches, portant sur un grand nombre de malades, il résulte que la fragilité aux solutions salines doit être considérée comme tout à fait exceptionnelle chez les tuberculeux; il est moins rare d'observer au contraire chez ces malades un certain degré d'hyperrésistance; MM. Bernard et Cain insistent notamment à ce point de vue sur l'augmentation relativement fréquente de la résistance maxima. Cette absence de fragilité globulaire est si frappante que les auteurs tout en faisant une réserve à propos de l'hémolyse par la saponine qu'ils n'ont pas étudiée, se demandent si les anémies des tuberculeux ne doivent pas être attribuées à des causes secondaires plutôt qu'à l'action directe du bacille de Koch.

Nous avons étudié chez un certain nombre de tuberculeux l'état de la résistance globulaire tant vis-à-vis de solutions hypotoniques, que vis-à-vis de la saponine. Une première série de neuf malades nous a donné les résultats suivants :

Obs. XXXII. — Femme; tuberculeuse cavitaire avec accidents fébriles et mauvais état général.

Hématies. 3 880 000

Obs. XXXIII. — Femme ; tuberculeuse cavitaire avec accidents fébriles et mauvais état général.

Hématies. 3 600 000

Obs. XXXIV. — Jeune homme ; tuberculeux cavitaire ; pas de fièvre ; état général assez bon.

Hématies. 2 820 000

Obs. XXXV. — Homme. Tuberculose à marche aiguë avec forte température et fonte pulmonaire rapide ; splénomégalie.

Obs. XXXVI. — Homme ; tuberculeux cavitaire avec accidents fébriles, tuberculose intestinale ; localisations osseuses diverses ; pâleur très grande du visage ; mauvais état général.

Hématies. 4 080 000

Obs. XXXVII. — Homme ; tuberculeux en poussée évolutive, avec fièvre et fonte pulmonaire rapide.

Hématies. 3 280 000

Résistance aux solutions de NaCl à 7 p. 1 000

NUMÉROS des tubes.	XXXII	XXXIII	XXXIV	XXXV	XXXVI	XXXVII	XXXVIII	XXXIX	XL
50.	»	»	»	»	»	»	»	»	»
48.	1/80	1/70	»	»	»	»	»	»	»
46	1/50	1/100	»	»	1/250	»	1/300	1/200	1/350
44.	1/10	1/30	1/200	1/200	1/100	1/40	1/30	1/30	1/150
42.	2,5/10	1/15	1/70	1/70	1/30	1/10	1/10	1/10	1/30
40.	5/10	2/10	1/20	1/20	1/10	4/10	2,5/10	3/10	1/10
38.	7/10	3/10	1/10	1,5/10	2/10	7/10	5/10	6/10	2/10
36.	8/10	5/10	3/10	2,5/10	3/10	8/10	7/10	8/10	4,5/10
34.	»	7/10	5/10	3,5/10	5/10	»	8/10	»	6/10
32.	»	8/10	7/10	5/10	8/10	»	»	»	7/10
30.	Stade annulaire.	»	8/10	7/10	»	Stade annulaire.	»	Stade annulaire.	8/10
28.	»	»	»	8/10	»	»	Stade annulaire.	»	»
26.	»	»	»	»	»	»	»	»	»
24.	»	»	»	»	»	»	»	»	Stade annulaire.
22.	»	»	»	»	»	»	»	»	»
20.	»	»	»	Stade annulaire.	Stade annulaire.	»	»	»	»
18.	»	»	»	»	»	»	»	»	Hémolyse totale.
16.	»	»	»	»	»	»	»	»	»
14.	»	Stade annulaire.	»	»	»	»	»	»	»
12.	»	»	»	»	»	»	»	»	»
10.	»	»	»	Hémolyse totale.	Hémolyse totale.	»	Hémolyse totale.	»	»
8.	»	»	»	»	»	»	»	»	»
6.	»	»	»	»	»	»	»	»	»
4.	»	»	»	»	»	Hémolyse totale.	»	Hémolyse totale.	»

Résistance à la saponine

SAPONINE 1/6 250.	XXXII	XXXIII	XXXIV	XXXV	XXXVI	XXXVII
cm³.						
0,02 . . .	»	»	»	»	»	»
0,06 . . .	»	»	»	»	»	»
0,1 . . .	»	»	»	»	»	»
0,15 . . .	1/200	1/150	»	1/200	1/300	»
0,2 . . .	1/20	1/60	»	1/150	1/10	1/30
0,25 . . .	2/10	1/10	1/100	1/20	5/10	1/15
0,3 . . .	5/10	3,5/10	1/15	2/10	7/10	3/10
0,35 . . .	7/10	6/10	5/10	5/10	8/10	7/10
0,4 . . .	8/10	8/10	7/10	7/10	»	8/10
0,5 . . .	»	»	8/10	8/10	»	Stade annul.
0,6 . . .	»	»	»	»	»	»
0,7 . . .	Stade annul.	»	»	»	Stade annul.	Hémol. totale.
0,8 . . .	»	»	»	»	Hémol. totale.	»
0,9 . . .	»	Stade annul.	»	»	»	»
1	»	»	Dépôt compact.	Dépôt compact.	»	»

Résistance à la saponine en présence du sérum

SAPONINE 1/6 250	XXXII	XXXIII	XXXIV	XXXV	XXXVI	XXXVII
cmᵌ.						
0,3 . . .	»	»	»	»	»	»
0,35 . . .	»	»	»	»	»	»
0,4 . . .	1/200	»	»	»	1/300	»
0,5 . . .	1/20	1/120	»	1/100	1,5/10	1/300
0,6 . . .	2/10	1/80	»	1,5o	4/10	1/30
0,7 . . .	5/10	2/10	1/300	2/10	6/10	2/10
0,8 . . .	7/10	5/10	1/10	5/10	8/10	4/10
0,9 . . .	8/10	7/10	4/10	7/10	»	5/10
1	»	8/10	7/10	8/10	»	8/10
1,1 . . .	»	»	8/10	»	»	Stade annul.
1,2 . . .	»	»	»	»	Stade annul.	»
1,3 . . .	Stade annul.	»	»	»	»	»
1,4 . . .	»	Stade annul.	»	Dépôt compact.	Hémol. totale.	»

Obs. XXXVIII. — Homme. Tuberculose à forme subaiguë, température subcontinue entre 38 et 39.

Obs. XXXIX. — Femme. Tuberculose à marche aiguë ; infiltration massive de tout un poumon. Température entre 39 et 40.

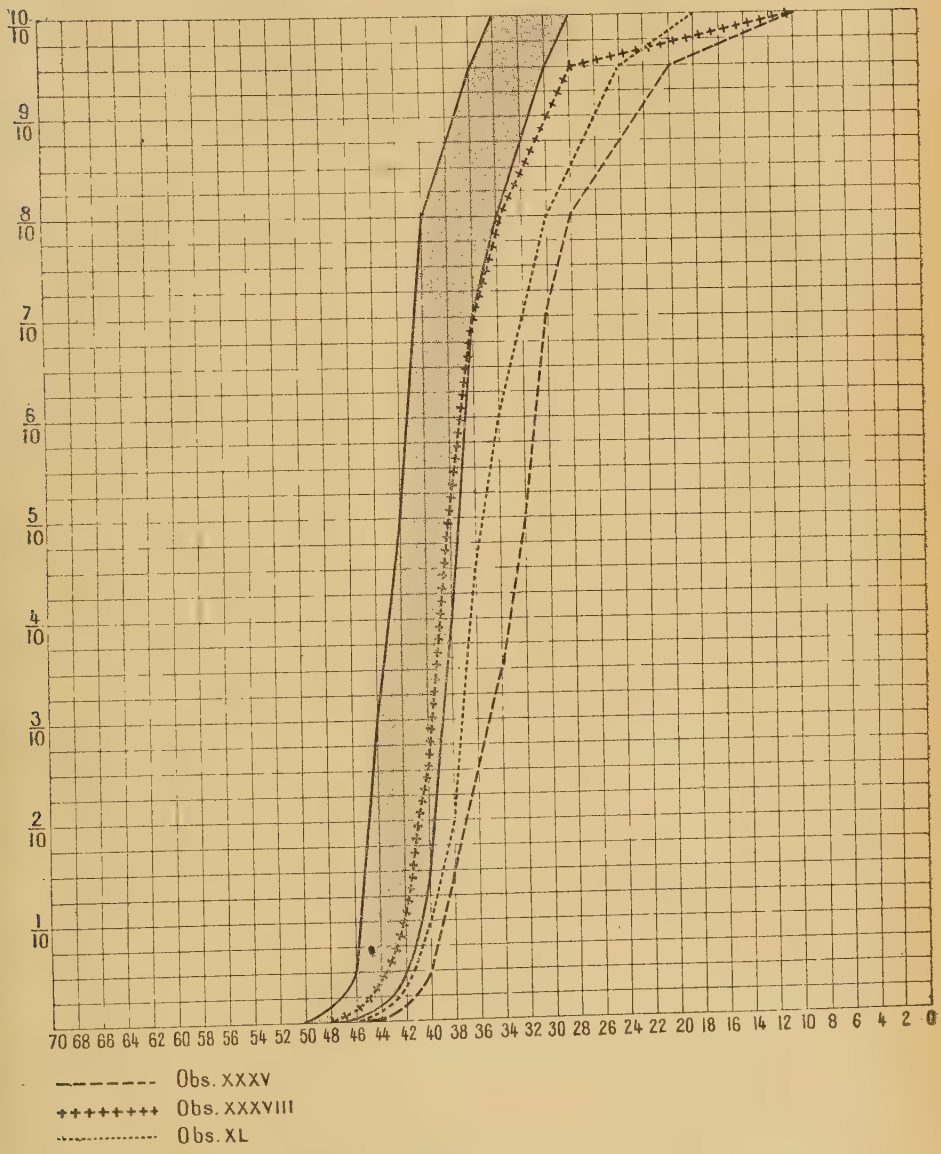
Obs. XL. — Homme. Tuberculose à forme de phtisie galopante. Température entre 39 et 40.

La résistance de ces neuf malades a été examinée vis-à-vis d'une solution chlorurée à 7 p. 1000; les globules des six premiers ont en outre été éprouvés, sans lavage préalable avec une solution de saponine à 1/6250. Les chiffres obtenus sont consignés dans les tableaux ci-contre (p. 116, 117).

Si nous considérons d'abord la résistance aux solutions salines, nous remarquerons que, comme MM. L. Bernard et Cain, nous n'avons pas trouvé de fragilité globulaire. Nous croyons au contraire qu'il faut insister sur l'augmentation de la résistance globulaire que nous avons assez fréquemment rencontrée.

L'augmentation de la résistance maxima est à peu près constante, mais ce fait n'a pas grande importance, car c'est un phénomène banal au cours des diverses anémies et qui dépend de la présence dans le sang de formes jeunes; beaucoup plus intéressante est l'hyperrésistance portant sur toute la courbe; sur nos neuf cas, elle existait cinq fois, et presque toujours dans des formes en évolution à allure plus ou moins aiguë; au contraire, dans les formes de début, comme chez les cavitaires à fièvre hectique, la résistance nous a généralement paru normale. Nous avons, à la page suivante, représenté quelques exemples de ces divers types de courbes. (Courbe XVI.)

En ce qui concerne la résistance à la saponine des globules non lavés, on constate tout d'abord que le pouvoir empêchant du sérum est parfois diminué; ceci n'est pas fait pour surprendre, car l'on sait que chez les tuberculeux le taux de la cholestérine du sérum est habituellement diminué; ce qui est surprenant, c'est qu'il n'en soit pas plus souvent ainsi, car, sur six cas, nous n'avons observé le fait que deux fois (obs. XXXII et XXXVI). Quant aux globules, leur résistance tend à être diminuée, car l'hémolyse débutait quatre fois dans le tube 0,15, ce qui est plutôt rare chez les normaux. Nous avons cherché si ce fait ne serait pas mis plus nettement en évidence par l'emploi de globules trois fois lavés; dans ce but nous avons examiné une nouvelle série de dix malades.



COURBE XVI

Résistance globulaire aux solutions salines chez les tuberculeux.

Résistance des globules lavés vis-à-vis d'une solution de saponine à 1 p. 10 000

SAPONINE 1/10 000.	XLI	XLII	XLIII	XLIV	XLV	XLVI	XLVII	XLVIII	IL	L
cm3.										
0,02.	»	»	»	»	1/300	»	»	»	»	»
0,04.	»	»	»	»	1/300	»	»	»	1/250	»
0,06.	»	»	»	»	1/200	»	»	1/300	1/250	1/200
0,1	»	»	»	1/300	1/150	1/200	1/200	1/200	1/200	1/100
0,15.	1/200	1,250	1/300	1/150	1/100	1/200	1/100	1/100	1/50	1/100
0,2	1/10	1/40	1/70	1/30	1/80	1/150	1/60	1/20	1/10	1/50
0,25.	3,5/10	2/10	2/10	2,10	1/30	1/60	1,15	2/10	3,5/10	1/20
0,3	7,10	6/10	6/10	5/10	1/15	2/10	2/10	6/10	6/10	1/10
0,35.	»	8/10	8/10	7/10	2/10	4/10	4/10	8/10	8/10	2/10
0,4	»	»	»	8/10	4/10	6/10	7/10	»	»	3,5/10
0,5	»	»	»	»	7/10	7/10	8/10	»	»	7/10
0,6	»	»	»	»	8/10	8/10	»	»	Hémolyse totale.	8/10
0,7	Stade annulaire.	»	»	»	»	»	»	»	»	»
0,8	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
0,9	Hémolyse totale.	Hémolyse totale.	Stade annulaire.	Stade annulaire.	»	»	»	Stade annulaire.	»	»
1	»	»	Hémolyse totale.	Hémolyse totale.	»	»	Stade annulaire.	Hémolyse totale.	»	Stade annulaire.
1,1	»	»	»	»	»	»	Hémolyse totale.	»	»	»
1,2	»	»	»	»	»	»	»	»	»	Hémolyse totale.

Résistance des globules lavés additionnés de leur propre sérum

SAPONINE 1/2500.	XLI	XLII	XLIII	XLIV	XLV	XLVI	XLVII	XLVIII	IL	L
cm³.										
0,02	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
0,04	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
0,06	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
0,1	»	»	»	»	»	»	»	»	1/300	»
0,15	1/300	»	»	1/300	»	»	1/150	1/300	1/250	»
0,2	1/40	»	1/300	1/10	2/10	1/250	1/15	1/200	1/15	»
0,25	4/10	»	1,5/10	5/10	6/10	2,5/10	4/10	1/50	2,5/10	»
0,3	7/10	»	6/10	8/10	8/10	6/10	7/10	3,5/10	5,5/10	»
0,35	8/10	»	8/10	»	»	8/10	8/10	6/10	8/10	»
0,4	»	»	»	»	»	»	»	8/10	»	»
0,5	»	»	»	Stade annulaire.	Stade annulaire.	»	»	»	»	»
0,6	Stade annulaire.	»	»	»	Hémolyse totale.	»	»	»	»	»
0,7	»	»	Hémolyse totale.	Hémolyse totale.	»	Stade annulaire.	Stade annulaire.	»	»	»
0,8	»	»	»	»	»	Hémolyse totale.	»	Stade annulaire.	»	»
0,9	Hémolyse totale.	»	»	»	»	»	»	»	Stade annulaire.	»
1	»	»	»	»	»	»	»	Hémolyse totale.	Hémolyse totale.	»
1,1	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
1,2	»	»	»	»	»	»	Hémolyse totale.	»	»	»

Obs. XLI. — Homme. Tuberculose à la première période ; lésion limitée d'un sommet ; apyrexie.

Obs. XLII. — Homme. Tuberculose cavitaire ; apyrexie ; forme arrêtée dans son évolution.

Obs. XLIII. — Homme. Tuberculose cavitaire ; évolution chronique. Température entre 37,5 et 38,5.

Obs. XLIV. — Homme. Tuberculose à marche subaiguë ; infiltration bilatérale ; température irrégulière.

Obs. XLV. — Homme. Tuberculose à marche aiguë ; forme de phtisie galopante. Température continue autour de 39.

Obs. XLVI. — Homme. Tuberculose pulmonaire en voie de ramollissement. Température entre 38 et 38,5.

Obs. XLVII. — Homme. Tuberculose cavitaire ; température avec oscillations. Poussée de phlébite.

Obs. XLVIII. — Homme. Tuberculose à marche aiguë, forme de phtisie galopante ; température autour de 39.

Obs. XLIX. — Femme. Spléno-pneumonie bacillaire de la base. Température entre 38 et 39.

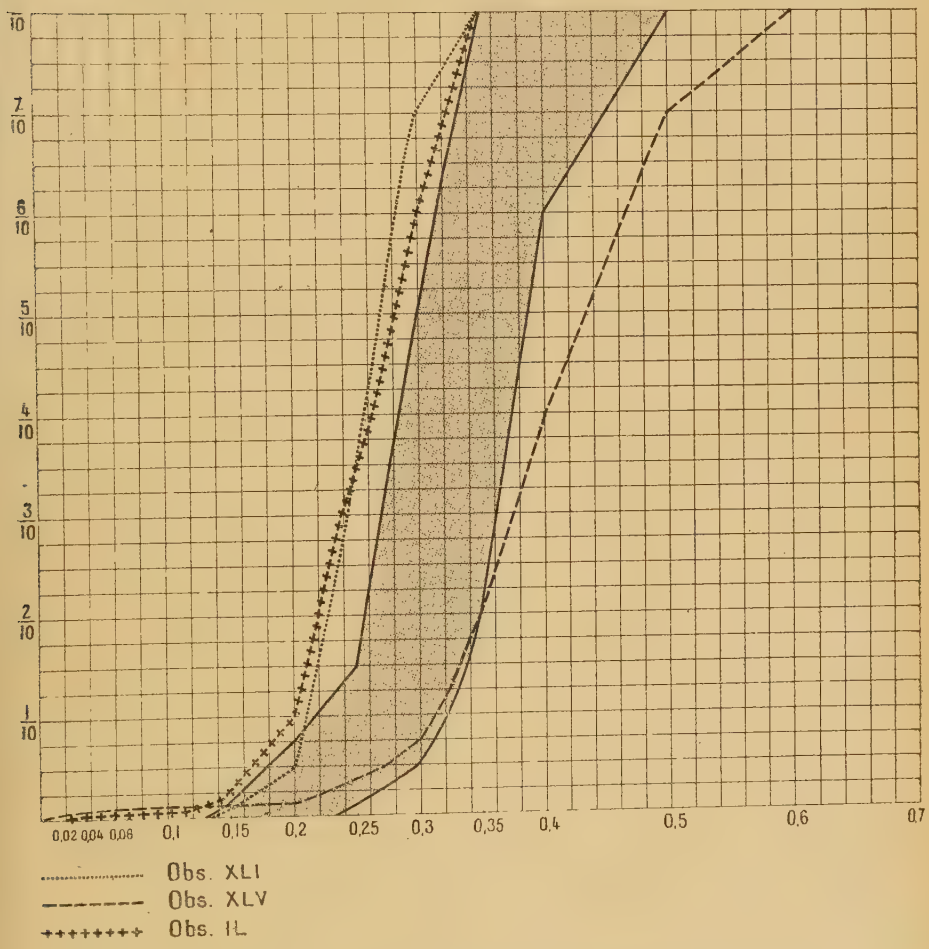
Obs. L. — Homme. Tuberculose pulmonaire en voie de ramollissement. Température entre 38 et 39.

Les globules lavés trois fois ont été éprouvés avec une solution de saponine à 1/10 000 ; additionnés de leur propre sérum, ils ont été également soumis à l'action d une solution de saponine à 1/2 500. Les résultats obtenus figurent dans les deux tableaux ci-contre (p. 120, 121).

Ces chiffres montrent que fréquemment les globules des tuberculeux sont plus fragiles vis-à-vis de la saponine que ne le sont les globules normaux ; dans sept cas sur dix il s'agissait de tuberculose à marche aiguë ou subaiguë ; dans ces sept cas la résistance minima était plus ou moins diminuée ; en général la fragilité ne porte que sur un petit nombre de globules, les autres étant ou normaux ou même hyperrésistants ; le fait est particulièrement net dans l'observation XLV ; plus rarement, on peut, comme dans les observations XLVIII et IL observer une fragilité portant sur tous les globules avec déplacement de la courbe en masse vers la gauche. Dans les formes à allure chronique, la résistance reste à peu près dans les limites de résistances normales. La courbe XVII représente un exemple de ces divers types de résistance.

Les hématies additionnées de leur sérum, nous ont montré au contraire une résistance à peu près normale.

En résumé, il existe au cours de la tuberculose pulmonaire, surtout dans les formes à évolution rapide, des altérations des hématies. Celles-ci se traduisent par une augmentation de la résistance aux solutions



COURBE XVII

Résistance globulaire à la saponine chez les tuberculeux (globules lavés).

hypotoniques, et par une *diminution de la résistance à la saponine.* Ces altérations sont d'autant plus marquées que l'évolution est plus grave; nous croyons qu'il faut voir dans la fragilité globulaire à la saponine le facteur dont dépend l'anémie des tuberculeux.

Fièvre typhoïde

Bien que nous n'ayons pas observé de cas d'anémie considérable au cours de la dothiénentérie, nous avons cependant examiné un certain nombre de typhiques afin d'étudier le retentissement sur les hématies d'une infection aiguë prise pour type.

Il existe d'ailleurs un certain nombre d'anémies de type pernicieux, consécutives à la fièvre typhoïde (Mouisset, Mouriquand et Thévenot; Vaquez et Esmein); mais nous ne connaissons que l'observation de MM. Sicard et Gutmann où la résistance globulaire aux solutions hypotoniques ait été cherchée; elle était nettement diminuée puisque l'hémolyse commençait au tube 56 pour être totale au tube 40. Il faut ajouter à ces faits les constatations anciennes de Pignatti et Morano qui, pendant la période d'état de la fièvre typhoïde, ont observé en général une augmentation de la résistance minima et de la résistance moyenne. Enfin Ribierre signale incidemment l'augmentation possible de résistance chez les typhiques et l'attribue à la destruction des hématies les plus fragiles.

Nous avons examiné le sang de douze malades atteints de dothiénentérie.

Obs. LI. — Typhoïde particulièrement bénigne au septième jour.

Obs. LII. — Période d'état d'une thyphoïde de moyenne intensité.

Obs. LIII. — Période d'état d'une typhoïde de moyenne intensité.

Obs. LIV. — Période d'état d'une typhoïde grave avec température au-delà de 40.

Obs. LV. — Période d'état d'une typhoïde grave.

Obs. LVI. — Période d'état d'une typhoïde de moyenne intensité.

Obs. LVII. — Typhoïde de moyenne intensité. Premier examen le onzième jour en pleine période d'état, deuxième examen à la fin de la défervescence.

Obs. LVIII. — Période d'état d'une thyphoïde de moyenne intensité.

Obs. LIX. — Période d'état d'une typhoïde grave avec température entre 40 et 41.

Obs. LX. — Typhoïde grave ; mauvais état général ; température de type amphibole.

Obs. LXI. — Période d'état d'une typhoïde grave avec température entre 40 et 41.

Obs. LXII. — Période d'état d'une typhoïde grave avec température entre 40 et 41.

La résistance globulaire aux solutions salines chez ces divers malades est donnée par le tableau ci-contre.

Résistance globulaire aux solutions de NaCl à 7 p. 1000

NUMÉRO des tubes.	LI	LII	LIII	LIV	LV	LVI	LVII		LVIII	LIX	LX	LXI	LXII
							1er examen.	2e examen.					
60. . .	»	»	»	»	»	»	1/50	»	»	»	»	»	»
58. . .	»	»	»	»	»	»	1/50	»	»	»	»	»	»
56. . .	»	»	»	»	»	»	1/50	»	»	»	»	»	»
54. . .	»	»	»	»	»	»	1/50	»	»	»	»	»	»
52. . .	»	»	»	»	»	1/100	1/50	1/20	»	»	»	»	»
50. . .	»	»	»	»	1/70	1/60	1/50	1,5/10	»	»	»	»	»
48. . .	»	1/100	1/250	»	1/50	1/10	1/50	3/10	»	»	»	»	»
46. . .	1/100	1/80	1/200	1/100	2/10	3/10	1/10	5/10	»	»	1/300	»	1/300
44. . .	1/40	1/10	1/50	1/100	5/10	7/10	»	7/10	»	»	1/40	1/250	1/250
42. . .	1/10	3/10	1/10	1/20	8/10	8/10	»	8/10	1/70	1/150	1/20	1/100	1/100
40. . .	3/10	6/10	4/10	2/10	»	»	8/10	»	1/40	1/120	2/10	1/10	1/20
38. . .	7/10	8/10	7/10	4/10	»	Stade annul.	»	»	1,5/10	1/20	5/10	4/10	1/10
36. . .	8/10	»	8/10	7/10	»	»	»	Stade annul.	3/10	3/10	7/10	7/10	4/10
34. . .	»	Stade annul.	»	8/10	Stade annul.	»	Stade annul.	»	6/10	6/10	8/10	8/10	7/10
32. . .	»	Hem. totale.	»	»	»	»	»	»	8/10	8/10	»	»	8/10
30. . .	Stade annul	»	»	Stade annul.	»	»	»	»	»	»	»	»	»
28. . .	»	»	»	Hém. totale.	»	»	»	»	»	»	Stade annul.	Stade annul.	»
26. . .	»	»	Stade annul.	»	»	»	»	»	Stade annul.	Stade annul.	»	»	Stade annul.
24. . .	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
22. . .	»	»	»	»	»	Hém. totale.	»	»	»	»	»	»	»
20. . .	»	»	»	»	Hém. totale	»	»	Hém. totale.	»	»	»	»	»
18. . .	»	»	»	»	»	»	Hém. totale.	»	Hém. totale.	Hém. totale	»	»	»
16. . .	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
14. . .	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	Hém. totale.	Hém. totale.
12. . .	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	Hém. totale.	»	»
10. . .	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»

Chez les trois derniers de ces malades, nous avons en outre examiné la résistance globulaire vis-à-vis de la saponine; nous avons utilisé des hématies trois fois lavées et obtenu les résultats suivants :

Résistance à la saponine des hématies lavées

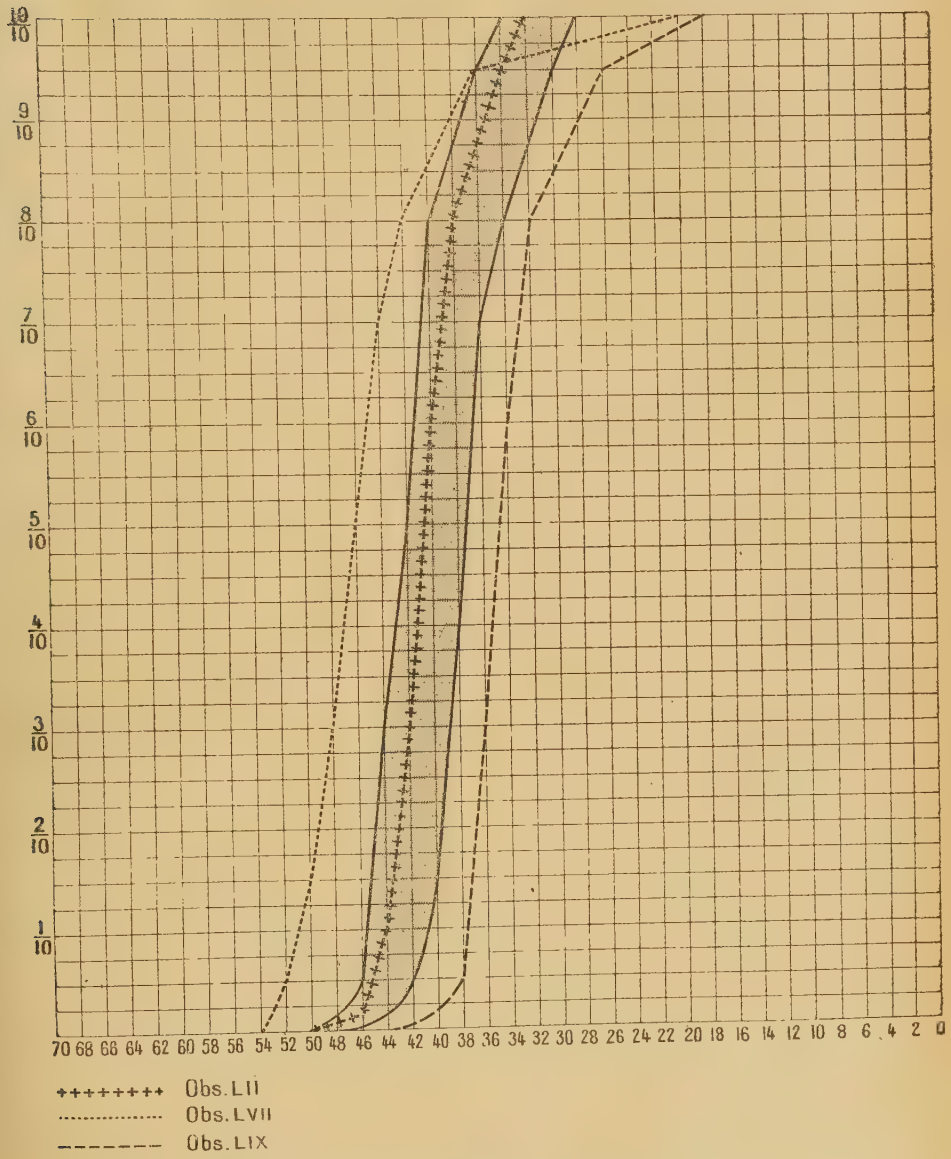
Saponine 1/10 000.	LX	LXI	LXII	Saponine 1/10 000.	LX	LXI	LXII
cm³.				cm³.			
0,02 . .	»	1/350	»	0,4 . . .	»	»	8/10
0,04 . .	»	1/250	»	0,5 . . .	»	»	»
0,06 . .	»	1/200	1/300	0,6 . . .	»	»	»
0,1 . . .	1/250	1/100	1/150	0,7 . . .	»	»	»
0,15 . .	1/20	1/15	1/50	0,8 . . .	»	»	»
0,2 . . .	2/10	3/10	1/15	0,9 . . .	Stade annul.	»	»
0,25 . .	5/10	5/10	1,5/10	1. . . .	Hémol. totale.	Hémol. totale.	»
0,3 . . .	8/10	8/10	5/10	1,1 . . .	»	»	Stade annul.
0,35 . .	»	»	7/10	1,2 . . .	»	»	Hémolyse pas totale.

Résistance à la saponine des hématies en présence de leur sérum

Saponine 1/2500.	LX	LXI	LXII	Saponine 1/2500.	LX	LXI	LXII
cm3.				cm³.			
0,02 . .	»	»	»	0,4 . . .	»	8/10	»
0,04 . .	»	»	»	0,5 . . .	»	»	»
0,06 . .	»	»	»	0,6 . . .	»	»	»
0,1 . . .	»	»	»	0,7 . . .	Stade annul.	Hémol. totale.	»
0,15 . .	1/250	»	»	0,8 . . .	»	»	»
0,2 . . .	1/10	1/200	»	0,9 . . .	Hémol. totale.	»	»
0,25 . .	4/10	1/20	»	1. . . .	»	»	»
0,3 . . .	6/10	3/10	»	1,1 . . .	»	»	»
0,35 . .	8/10	7/10	»	1,2 . . .	»	»	»

Les résultats de ces divers examens sont assez contradictoires, surtout vis-à-vis des solutions salines; les courbes ci-jointes donneront une idée des principaux types que l'on peut rencontrer. (Courbe XVIII.)

La résistance peut être normale (obs. LI, LII, LIII, LIV, LX); elle peut être diminuée (obs. LV, LVI, LVII); elle peut enfin être plus ou moins augmentée (obs. LVIII, LIX, LXI, LXII). Par contre, dans les trois cas

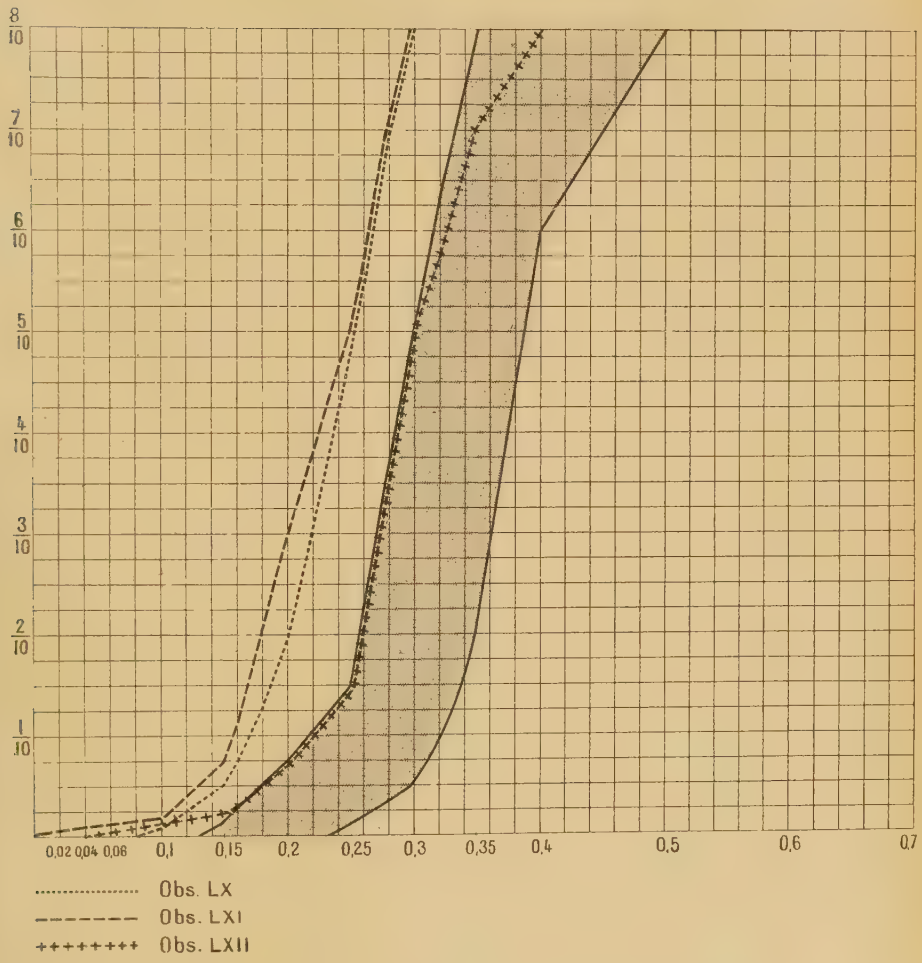


COURBE XVIII

Résistance globulaire aux solutions salines chez les typhiques.

examinés, la résistance à la saponine était diminuée dans des proportions variables. (Courbe XIX.)

Nous croyons que *le type normal, dans les dothiénentéries graves, est l'association de fragilité globulaire à la saponine avec hyperrésistance aux solutions hypotoniques*; il s'agit en effet ici d'une affection aiguë acccompagnée d'hypocholestérinémie, de sorte qu'il n'est pas étonnant d'y rencontrer des altérations globulaires analogues à celles que nous avons constatées dans les formes évolutives de la tuberculose pulmonaire. Dans cette hypothèse, les cas de dothiénentérie avec fragilité aux solutions hypotoniques s'expliqueraient par l'intervention d'un facteur secondaire; il est possible qu'il faille invoquer ici de petites hémorragies intestinales avec production locale, puis résorption d'hémolysines; nous avons vu, en effet, que c'est un mécanisme de cet ordre qu'il faut invoquer pour expliquer les fragilités globulaires qui apparaissent parfois après des hémorragies internes.



COURBE XIX

Résistance globulaire à la saponine chez les typhiques (globules lavés).

CHAPITRE IX

LA RÉSISTANCE GLOBULAIRE DANS LES DIVERS ICTÈRES

Ictères d'origine hépatique

Nous avons étudié la résistance globulaire aux solutions de saponine avec des globules non lavés dans dix cas d'ictère de nature hépatique.

Obs. LXIII. — Ictère catarrhal avec matières décolorées. Dans la solution chlorurée à 7 p. 1000, l'hémolyse commence au tube 42.

Obs. LXIV. — Ictère catarrhal avec matières décolorées. Hémolyse initiale au tube 42 dans la solution chlorurée à 7 p. 1000.

Obs. LXV. — Ictère catarrhal au quatrième jour, sans décoloration des matières, mais avec pigments et sels biliaires dans l'urine.

Obs. LXVI. — Ictère catarrhal au moment de sa terminaison; matières recolorées. Pigments biliaires dans l'urine, mais pas de sels biliaires.

Obs. LXVII. — Ictère catarrhal au cinquième jour, avec matières décolorées, pigments et sels biliaires dans l'urine. Hémolyse initiale au tube 42 avec la solution chlorurée à 7 p. 1000.

Obs. LXVIII. — Ictère catarrhal prolongé durant depuis plus d'un mois, avec signes de rétention.

Obs. LXIX. — Ictère léger acholurique au cours d'une cirrhose hypertrophique du foie. Hémolyse initiale au tube 48 avec la solution chlorurée à 7 p. 1000.

Obs. LXX. — Ictère survenu au cours d'une cirrhose hypertrophique du foie. Hémolyse initiale au tube 48 avec la solution chlorurée à 7 p. 1000.

Obs. LXXI. — Ictère acholurique datant de dix ans chez une femme de soixante-douze ans présentant une hépato-splénomégalie avec anémie et leucopénie, vraisemblablement d'origine syphilitique. Hémolyse initiale au tube 44 avec la solution chlorurée à 7 p. 1000. Chez cette malade, il a été fait deux examens, le second en raison de l'apparition de sels biliaires dans l'urine, toujours avec absence de pigments vrais.

Obs. LXXII. — Ictère acholurique léger et transitoire chez un enfant. Hémolyse initiale au tube 46 avec la solution chlorurée à 7 p. 1000.

La résistance globulaire à la saponine chez ces différents malades est représentée dans le tableau de la page suivante.

De ces chiffres, un fait ressort avec évidence : c'est que, chez les ictériques, la résistance globulaire à la saponine est diminuée, et cela dans des proportions souvent considérables. Dans les ictères avec rétention, l'hyporésistance à la saponine est particulièrement nette; elle affecte, dans les cas que nous avons étudiés, un aspect uniforme caractérisé par la présence d'un petit nombre d'hématies fragiles, mais dont la fragilisation s'étend fort loin; la courbe qui la représente a, par suite, une longue branche parallèle à l'axe des X. Cette hyporésistance paraît être assez précoce; elle existait, en effet, d'une façon manifeste, dans les deux observations LXV et LXVII où l'ictère datait de quatre et de cinq jours; il y faut cependant un certain temps, et nous avons pu examiner un sang provenant d'un malade subictérique depuis le matin et chez lequel la résistance à la saponine s'est montrée normale. Quand l'ictère par rétention se prolonge, la fragilité globulaire persiste, mais les courbes se modifient, comme en témoigne l'observation LXVIII où l'ictere datait de plus d'un mois; dans ce cas, il y avait bien un petit nombre de globules extrêmement fragiles, mais la majorité des hématies avaient une résistance augmentée; cette coexistence d'une diminution de la résistance minima et d'une augmentation des résistances moyenne et maxima semble indiquer un processus d'immunisation évoluant à côté du processus de fragilisation.

Dans les ictères chloruriques, l'hyporésistance à la saponine est moins nette; cependant, sur quatre observations, elle existait trois fois d'une façon légère, mais indiscutable, puisque l'hémolyse initiale a toujours commencé au moins dans les solutions contenant 0,1 de saponine, alors que chez les normaux l'hémolyse initiale ne commence qu'exceptionnellement à 0,15 et, en général, à 0,2; il faut remarquer, d'ailleurs, que, dans ces trois cas, la résistance aux solutions hypotoniques était normale, l'hémolyse initiale y apparaissant deux fois au tube 48 et une fois au tube 46; l'hyporésistance à la saponine dans les ictères serait ainsi plus sensible que l'hyperrésistance aux solutions hypotoniques. Dans un seul cas (obs. LXXI), la résistance à la saponine s'est montrée normale au cours du premier

Résistance globulaire avec des hématies non lavées

Saponine 1/6250.	LXIII	LXIV	LXV	LXVI	LXVII	LXVIII	LXIX	LXX	LXXI		LXXII
									1er examen.	2e examen.	
cm³.											
0,02 .	1/200	1/200	1/150	»	1/150	1/300	»	»	»	»	»
0,04 .	1/180	1/200	1/150	»	1/150	1,300	1/350	»	»	»	»
0,06 .	1/180	1/200	1/150	»	1/150	1/300	1/350	»	»	»	»
0,1. .	1/180	1/200	1/150	1/250	1/150	1/300	1/350	1/300	»	»	1/150
0,15 .	1/50	1/150	1/100	1/180	1/150	1/300	1/350	1/100	1/140	1/30	1,5/10
0,2. .	2/10	1/80	1/40	1/120	1/120	1/300	1/250	1/30	1/20	1,5/10	4/10
0,25 .	6/10	1/30	1/10	1/20	1/30	1/80	1/30	1,5/10	3/10	4/10	8/10
0,3. .	8/10	2/10	5/10	2/10	2/10	1/80	1,5/10	3/10	7/10	7/10	»
0,35 .	»	5/10	8/10	5/10	5/10	1/80	5/10	5/10	8/10	8/10	»
0,4. .	»	7/10	»	8/10	7/10	1/30	8/10	7/10	»	»	»
0,5. .	»	8/10	»	»	8/10	1/10	»	8/10	»	»	»
0,6. .	Stade annul.	»	»	»	»	»	»	»	Stade annul.	»	»
0,7. .	»	»	»	»	»	»	»	»	»	Stade annul.	»
0,8. .	»	»	»	»	»	6/10	»	»	»	»	Hémol. totale.
0,9. .	»	»	Stade annul.	»	»	8/10	»	Hémol. totale.	»	»	»
1. . .	»	Stade annul.	»	Stade annul.	Stade annul.	»	»	»	»	»	»
1,1. .	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
1,2. .	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»

examen, mais légèrement diminuée lors du second; à ce moment, la réaction de Hay était devenue positive dans l'urine.

Nous avons voulu contrôler ces résultats en utilisant des hématies lavées trois fois, et nous avons pu étudier ainsi cinq malades.

Obs. LXXIII. — Subictère sans signes de rétention, au cours d'une cirrhose du foie.

Obs. LXXIV. — Colique hépatique avec ictère; matières colorées; pigments biliaires dans l'urine. Avec la solution de NaCl à 7 p. 1 000 l'hémolyse débute au tube 48.

Obs. LXXV. — Ictère catarrhal au dixième jour; la malade n'a plus de signes de rétention et commence à déjaunir.

Obs. LXXVI. — Ictère catarrhal au quinzième jour, signes de rétention. Hémolyse initiale au tube 42 dans NaCl à 7 p. 1 000.

Obs. LXXVII. — Ictère catarrhal au septième jour, signes de rétention; température autour de 38.

La résistance à la saponine de ces cinq malades est consignée dans le tableau suivant :

Résistance à la saponine avec des globules lavés

SAPONINE 1/10 000.	LXXIII	LXXIV	LXXV	LXXVI	LXXVII
cm3.					
0,02	»	»	»	»	»
0,04	»	1/300	»	»	»
0,06	»	1/300	»	»	»
0,1.	»	1/200	1/300	1/300	1/300
0,15	1/150	1/200	1/40	1/250	1/120
0,2.	1/20	1/100	2/10	1/20	2/10
0,25	1,5/10	1/20	6/10	3/10	6/10
0,3.	3,5/10	2/10	8/10	4/10	8/10
0,35	6/10	5/10	»	5/10	»
0,4.	7/10	7/10	»	6/10	»
0,5.	8/10	»	»	6,5/10	»
0,6.	»	»	»	7/10	»
0,7.	»	»	»	8/10	»
0,8.	»	»	Hémolyse totale.	»	»
0,9.	Stade annulaire.	Stade annulaire.	»	»	»
1.	Hémolyse totale.	»	»	»	»
1,1.	»	Hémolyse totale.	»	»	»
1,2.	»	»	»	»	»

Dans l'ensemble, ces chiffres concordent avec les précédents; une seule fois (obs. LXXIII), la résistance à la saponine était normale, mais il s'agissait d'un léger subictère sans aucun signe de rétention biliaire. Dans les quatre autres cas, on note un abaissement de la résistance minima, et parfois (obs. LXXV et LXXVII) une fragilité globale de toutes les hématies. Enfin, dans l'observation LXXVI qui concerne un ictère catarrhal datant de quinze jours, on observe un phénomène que nous avions déjà noté dans la série précédente : une légère diminution de la résistance minima coïncidant avec une augmentation de résistance de la majeure partie des hématies. (Courbe xx.)

Chez trois de ces cinq malades, nous avons examiné la résistance à la saponine des hématies additionnées de leur sérum.

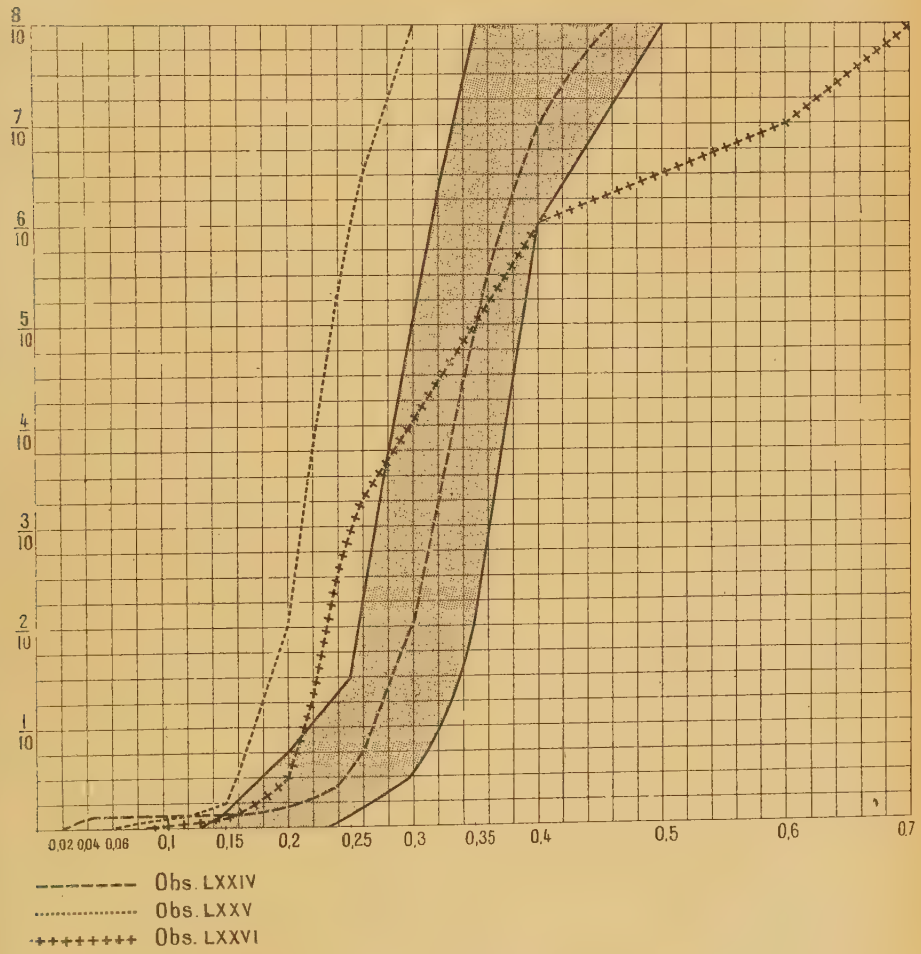
Résistance à la saponine des hématies additionnées de leur sérum

Saponine 1/2 500.	LXXIII	LXXVI	LXXVII	Saponine 1/2 500.	LXXIII	LXXVI	LXXVII
cm³.				cm³.			
0,1. . .	»	»	»	0,6. . .	3,5/10	4/10	»
0,15 . .	»	»	»	0,7. . .	6/10	6/10	Stade annul.
0,2. . .	»	»	»	0,8. . .	7/10	8/10	»
0,25 . .	»	»	»	0,9. . .	8/10	»	»
0,3. . .	»	»	3/10	1. . . .	»	»	»
0,35 . .	1/30	»	6/10	1,1. . .	Stade annul.	Stade annul.	Hém. totale.
0,4. . .	1/30	»	8/10	1,2. . .	»	»	»
0,5. . .	1,5/10	1/10	»				

Ces chiffres correspondent à une augmentation du pouvoir empêchant du sérum, fait en accord avec la cholestérinémie des ictériques.

En résumé, les hématies des ictériques présentent une fragilité marquée vis-à-vis de la saponine. Cette fragilité particulière du sang des ictériques, qui a été constatée pour la première fois avec Mac Neil, permet un certain nombre de déductions intéressantes. Tout d'abord, elle rend compte des phénomènes d'hémolyse qui accompagnent l'évolution des ictères; ceux-ci sont actuellement bien connus : les ictériques présentent toujours un certain degré d'anémie, et, d'autre part, la majorité des auteurs interprète actuellement la splénomégalie

et l'aspect histologique de la rate de ces malades comme relevant d'une destruction globulaire excessive ; or, la seule modification des



COURBE XX

Résistance globulaire à la saponine chez les ictériques (globules lavés).

hématies jusqu'ici constatée au cours des ictères était une augmentation notable de résistance, et cette hyperrésistance coïncidant avec

une hémolyse exagérée avait quelque chose de paradoxal. L'examen des faits conduit en effet à considérer cette hyperrésistance non pas comme résultant d'une destruction des hématies les plus fragiles, ce qui serait un témoignage indirect d'hémolyse, mais comme traduisant une véritable immunisation des globules rouges. Or, nous sommes habitués à considérer qu'un organisme immunisé résiste mieux à l'agent pathogène contre lequel il s'est immunisé, au lieu que, dans l'ictère, les globules immunisés se trouvaient résister moins bien que des globules normaux. Nous avons déjà signalé des faits analogues dans les anémies secondaires, notamment au cours du mal de Bright, et nous les avons expliqués par l'indépendance d'action des divers facteurs hémolysants de l'organisme : l'hyperrésistance vis-à-vis de l'un d'eux n'implique nullement l'hyperrésistance vis-à-vis de tous les autres, et ces globules, hyperrésistants en apparence, doivent nécessairement présenter vis-à-vis de certains agents hémolysants, qui peuvent d'ailleurs nous être encore inconnus, une fragilité qui explique leur destruction. Une confirmation de cette hypothèse nous est fournie par l'étude du sang des ictériques : la contradiction sur laquelle nous venons d'insister se trouve en effet levée si l'on éprouve la résistance des hématies, non plus avec une solution hypotonique, mais avec une solution de saponine; on constate alors une fragilité qui explique l'hémolyse que l'analyse clinique permet d'affirmer chez de tels malades : il nous paraît certain que c'est à un facteur d'hémolyse agissant par un mécanisme analogue à celui de la saponine qu'est due la destruction globulaire des ictériques.

On voit ainsi se préciser cette notion de l'indépendance d'action des agents hémolytiques. Nous avons exposé au début de ce travail les raisons théoriques qui militaient en faveur d'une telle indépendance et qui empêchaient d'admettre que l'hémolyse par l'eau distillée résumait en elle toutes les autres variétés d'hémolyse. L'étude des faits pathologiques vient confirmer ces déductions en apportant des exemples de dissociation dans l'action de diverses substances hémolysantes; nous avons déjà montré qu'au cours des anémies pernicieuses cryptogénétiques et des anémies secondaires, la résistance globulaire aux solutions hypotoniques et à la saponine ne varie pas d'une façon parallèle, mais que, le plus souvent, au contraire, ces variations se font dans des sens exactement opposés; nous y insistons de nouveau à propos de l'ictère parce que l'exemple en est ici parti-

culièrement démonstratif. Les recherches cliniques concordent donc avec les recherches physiologiques pour montrer que l'eau distillée et la saponine agissent par des mécanismes fondamentalement dissemblables et presque exactement opposés : les résultats que nous avons obtenus sont en effet à rapprocher des constatations de Rywosch, qui a montré que l'ordre de sensibilité des différentes espèces animales aux solutions de saponine est presque exactement inverse de l'ordre de sensibilité à l'eau distillée.

Toutes ces considérations élargissent singulièrement le champ de l'hémolyse : il apparaît comme infiniment probable que l'intégrité des hématies est liée à toute une série de facteurs d'ordre chimique ou physique dont l'attaque permet de concevoir autant de mécanismes différents de destruction globulaire; les solutions hypotoniques et les glycosides comme la saponine ne les résument pas tous et la clinique tirerait profit d'une étude plus complète de tous les agents chimiques d'hémolyse.

Ictères hémolytiques

Nous avons cherché, d'autre part, si la dissociation qui existe chez les ictériques entre l'action des solutions salines et celle de la saponine se poursuivait sur le terrain de l'ictère hémolytique, dont nous avons pu étudier trois cas.

Obs. LXXVIII. — Femme atteinte d'ictère hémolytique à poussées, paraissant liées au fonctionnement d'un anus iliaque[1]. Au moment de l'examen, la malade ne présentait qu'un ictère léger.

Résistance globulaire.

NaCl à 7 p. 1 000.

56.	»	42.	8/10
54.	1/250	40.	»
52.	1/180	38.	»
50.	1/120	36.	Stade
48.	1/50		annul.
46.	1/10	34.	»
44.	4/10		

1. Cette malade a fait le sujet d'une communication de MM. Widal et Abrami à la Société médicale des hôpitaux du 9 novembre 1907.

Sapoinne à 1/6250.

cm³		cm³	
0,1	»	0,5	»
0,15	1/180	0,6	»
0,2	1/50	0,7	Stade
0,25	2,5/10		annul.
0,3	6/10	0,8	»
0,35	8/10	0,9	»
0,4	»		

Obs. LXXIX[1]. — Jeune garçon présentant un ictère hémolytique avec splénomégalie et fragilité globulaire considérable aux solutions salines, puisqu'on pouvait encore constater un léger degré d'hémolyse dans les solutions chlorurées à 9 p. 1 000.

Résistance aux solutions de saponine à 1/6250.

cm³		cm³	
0,1	»	0,5	»
0,15	»	0,6	»
0,2	1/80	0,7	»
0,25	1/20	0,8	Stade
0,3	3/10		annul.
0,35	6/10	0,9	»
0,4	8/10	1.	»

Obs. LXXX. — Il s'agit ici d'un cas d'anémie pernicieuse avec ictère d'origine hémolytique que nous avons déjà relaté.

Résistance globulaire.

NaCl 7 p. 1 000.

56	»	36	»
54	1/300	34	»
52	»	32	Stade
50	1/200		annul.
48	1/20	30	»
46	1/10		»
44	2/10		»
42	3/10	10	Hém.
40	5,5/10		totale.
38	8/10		

1. Observation due à l'obligeance de notre collègue Cain.

Saponine 1/6250.

cm³		cm³	
0,1	»	0,5	»
0,15	»	0,6	Stade
0,2	1/150		annul.
0,15	1/20	0,7	Hém.
0,3	4/10		totale.
0,35	7/10	0,8	»
0,4	8/10	0,9	»

La résistance globulaire à la saponine est donc normale au cours des ictères hémolytiques. Ces constatations apportent un nouvel exemple des réactions dissociées vis-à-vis des divers agents hémolytiques; en outre, elles constituent un argument de plus en faveur de l'individualité des ictères hémolytiques, car il devient très probable qu'il y a entre les altérations sanguines des ictères hémolytiques et les altérations sanguines des ictères hépatiques, une différence chimique fondamentale. On entrevoit ainsi une base chimique à la distinction formulée au nom de la clinique par MM. Chauffard, Widal et leurs élèves.

L'épreuve par la saponine peut, d'autre part, apporter quelques éclaircissements à la question des ictères mixtes; cette question est encore assez mal élucidée; il est certain que l'hémolyse exagérée a pour conséquence un accroissement du travail du foie, et l'on s'explique ainsi qu'on puisse voir survenir, au cours des ictères hémolytiques les plus typiques, des accidents d'origine nettement hépatique, traduisant le surmenage de l'organe. Mais à côté de ces faits, actuellement bien connus, divers auteurs se sont demandé si le foie n'aurait pas à intervenir dans la constitution même du syndrome de certains ictères hémolytiques; il y aurait des ictères mixtes relevant d'une double pathogénie : altération sanguine, d'une part; vice de fonctionnement du foie, d'autre part. Guillain et Troisier, dans leur rapport au Congrès de médecine de 1911, admettent qu'une telle variété d'ictère est probablement plus fréquente qu'on ne l'a dit jusqu'ici. Or, l'épreuve par la saponine permet d'apprécier si le foie participe ou non à la production de l'ictère; dans nos trois cas, la résistance tout à fait normale à la saponine ne permettait pas d'admettre une telle participation. La notion de l'ictère mixte n'a donc pas encore fait ses preuves et nous croyons qu'il faut faire les plus

expresses réserves sur sa généralité; en tout cas, on n'aura le droit de parler d'ictère mixte, tout au moins au point de vue hématologique, que si l'on a constaté qu'à la fragilité aux solutions salines vient s'adjoindre une hyporésistance à la saponine. De tels faits peuvent parfaitement exister, et nous montrerons que tel est le cas dans l'intoxication par la toluylène-diamine, mais nous ne croyons pas qu'ils soient fréquents.

Hémoglobinurie paroxystique

Il eût été intéressant de rechercher si d'autres affections qui, cliniquement, se rapprochent des ictères hémolytiques ont la même formule de résistance globulaire et, en particulier, si l'hyporésistance aux solutions salines, jointe à une résistance normale vis-à-vis des solutions de saponine, se retouvait dans les hémoglobinuries paroxystiques. Nous n'avons malheureusement pu observer qu'un seul cas de cette affection, et qui n'est pas absolument démonstratif; aussi n'est-ce qu'à titre d'indication que nous le reproduisons ici.

Obs. LXXXI. — Homme atteint d'hémoglobinurie paroxystique et chez qui on pouvait facilement déterminer une crise en lui plongeant les mains dans l'eau glacée.

Résistance globulaire.

NaCl 7 p. 1 000.

Avant la crise.		*Après 5 minutes dans l'eau glacée.*	
H^1	46-48	H^1	48-50
H^2	42	H^2	46

Saponine 1/6250.

Avant la crise.		*Après 5 minutes dans l'eau glacée.*	
cm^3		cm^3	
0,1	»	0,1	»
0,15	1/150	0,15	1/150
0,2	1/40	0,2	1/30
0,25	2,5/10	0,25	3/10
0,3	8/10	0,3	8/10
0,35	»	0,35	»
0,4	»	0,4	»
0,5	»	0,5	»
0,6	»	0,6	»
0,7	Stade annul.	0,7	»
0,8	»	0,8	Stade annul.
0,9	»	0,9	»

Dans ce cas, la crise d'hémoglobinurie a coïncidé avec un abaissement léger de la résistance minima et plus marqué de la résistance moyenne vis-à-vis des solutions hypotoniques; au contraire, les variations constatées dans l'hémolyse par la saponine sont dans les limites des causes d'erreur de la méthode.

L'ictère par toluylène-diamine

Nous avons pratiqué chez trois chiens des injections intrapéritonéales de toluylène-diamine et étudié leur résistance vis-à-vis des solutions salines et de la saponine. Nous avons, dans ces expériences, toujours utilisé du sang prélevé par ponction directe du cœur sans aucune anesthésie. Les résuliats obtenus sont consignés dans les tableaux de la page suivante.

Exp. I. — Chien de 15 kilogrammes ; reçoit le 26 novembre une injection intrapéritonéale de 1 gramme de toluylène-diamine. Examen le 27 novembre. A cette date, l'ictère conjonctival est manifeste.

Exp. II. — Chien de 18 kilogrammes ; reçoit le 4 décembre une injection intrapéritonéale de 1 gramme de toluylène-diamine. Examen le 5 décembre. A cette date, l'ictère conjonctival est manifeste et il y a en outre de l'hémoglobinémie.

Exp. III. — Chien de 18 kilogrammes ; reçoit le 6 décembre une injection intrapéritonéale de 1 gramme de toluylène-diamine. Premier examen le 7 décembre ; à ce moment il n'y a pas d'ictère conjonctival, mais le sérum est légèrement jaune. Second examen le 10 décembre, alors que l'ictère conjonctival est apparu.

La fragilité globulaire aux solutions hypotoniques est classique, et nous n'avons pas grand'chose à y ajouter. Nous noterons simplement son intensité parliculière chez le chien n° 11, chez lequel l'hémolyse atteignait 1/50 dans le tube 70 et 1/100 dans une solution chlorurée à 9 p. 1000; or, c'est le seul chien chez lequel nous ayons constaté de l'hémoglobinémie; ce fait est en rapport avec l'opinion émise par divers auteurs, notamment par M. Widal, et d'après laquelle une hémolyse moyenne suffirait pour occasionner l'ictère, tandis que l'hémoglobinémie supposerait une hémolyse intense. Il faut encore remarquer l'allongement de la courbe, ce qui est de règle, à notre avis, au cours de la plupart des altérations globulaires; enfin, dans nos trois cas, la résistance maxima était légèrement augmentée, l'apparition du stade annulaire reculant de un ou de deux tubes.

Résistance à NaCl 7 p. 1000

NUMÉRO des tubes.	I		II		III		
	Avant.	Après.	Avant.	Après.	Avant.	1er exam.	Après.
70 . . .	»	»	»	1/80	»	»	»
66 . . .	»	1/300	»	1/40	»	»	»
62 . . .	»	1/120	»	1/20	»	1/250	»
58 . . .	»	1/120	»	1/15	»	1/150	1/300
56 . . .	»	1/80	»	1/10	1/150	1/50	1/150
54 . . .	»	1/60	»	1,5/10	1/150	1/20	1/70
52 . . .	1/200	1/30	1/150	2,5/10	1/150	1/15	1/50
50 . . .	1/100	1/20	1/20	3,5/10	1/100	1/10	1/20
48 . . .	1/30	1/10	1/10	5/10	1/30	2/10	1/15
46 . . .	1/20	2/10	2/10	7/10	1/20	3/10	2/10
44 . . .	1/10	3/10	3,5/10	8/10	1,5/10	5/10	5/10
42 . . .	2/10	4/10	5,5/10	»	3/10	7/10	7/10
40 . . .	4/10	5,5/10	7/10	»	6/10	8/10	8/10
38 . . .	7/10	7/10	8/10	»	8/10	»	»
36 . . .	8/10	8/10	»	»	Stade annul.	»	»
34 . . .	»	»	»	»	»	»	»
32 . . .	Stade annul	»	Stade annul.	»	»	Stade annul.	Stade annul.
30 . . .	»	Stade annul.	»	Dép. compact.	Hém. totale.	»	»
28 . . .	Hém. totale.	»	»	»	»	»	»

Résistance à la saponine

Saponine 1/6 250.	I		II		III		
	Avant.	Après.	Avant.	Après.	Avant.	1er exam.	Après.
cm³.							
0,1 . . .	»	1/60	»	»	»	»	»
0,15 . .	1/300	1/60	»	»	»	»	1/300
0,2 . . .	1/200	1/30	»	»	»	1/250	1/70
0,25 . .	1/100	1,5/10	1/300	1/50	1/150	1/70	1/20
0,3 . . .	1/20	2,5/10	1/120	1/20	1/50	1/20	1/10
0,35 . .	1/10	3/10	1/30	1/10	1/20	2/10	2,5/10
0,4 . . .	3/10	4,5/10	1,5/10	1,5/10	3,5/10	4/10	4/10
0,5 . . .	7/10	6/10	7/10	3/10	5/10	6/10	6/10
0,6 . . .	8/10	8/10	8/10	4,5/10	7/10	8/10	8/10
0,7 . . .	»	»	»	6/10	8/10	»	»
0,8 . . .	»	»	»	8/10	»	»	»
0,9 . . .	»	»	»	»	»	»	»
1	»	»	»	»	»	»	»
1,4 . . .	»	»	»	»	»	»	»

La manière dont le sang des animaux ictériques s'est comporté vis-à-vis des solutions de saponine est plus intéressante; dans nos trois cas, nous avons constaté un certain degré d'hyporésistance; chez les chiens I et III il y avait un abaissement du seuil de l'hémolyse; chez le chien II l'hémolyse initiale se faisait au même tube qu'avant l'injection de toluylène, mais son intensité était notablement plus forte, au moins dans les premiers tubes.

Une telle constatation fait de l'ictère par toluylène-diamine un type un peu à part; nous avons vu que les ictères hépatiques étaient caractérisés par une augmentation de résistance aux solutions salines et par une fragilité notable aux solutions de saponine, les ictères hémolytiques par une fragilité marquée aux solutions salines, avec une résistance normale aux solutions de saponine; dans l'intoxication par la toluylène-diamine, nous observons une double fragilité globulaire à la fois vis-à-vis des solutions hypotoniques et des solutions de saponine. Un tel fait peut, *a priori*, s'expliquer de deux façons différentes : ou bien la toluylène-diamine a une double action directe sur les globules, ou bien la toluylène-diamine n'a d'action directe sur les hématies que vis-à-vis des solutions hypotoniques, et la fragilité à la saponine se produit d'une façon indirecte par l'intermédiaire de lésions portant sur d'autres organes et en particulier sur le foie; il y aurait dans cette seconde hypothèse un véritable ictère mixte, hémolytique pour une part et ayant pour cause la fragilité aux solutions hypotoniques, hépatique pour une autre part et ayant pour conséquence la fragilité aux solutions de saponine. Il est difficile de se prononcer d'une façon absolue entre ces deux hypothèses; certains faits cependant seraient plutôt en faveur de la seconde. Tout d'abord, il n'y a pas parallélisme entre les deux fragilités, comme cela devrait arriver, semble-t-il, si toutes les deux relevaient d'une même action directe de la toluylène-diamine; c'est ainsi, notamment, que le chien II, qui avait une forte hyporésistance aux solutions hypotoniques, marchant de pair avec une forte destruction globulaire, n'avait qu'une très faible fragilité à la saponine, la plus faible que nous ayons constatée dans nos trois cas; une telle indépendance s'explique mieux par l'intervention d'une altération organique qui n'est pas nécessairement proportionnelle à l'action directe du toxique sur le sang. Une même indépendance se manifeste dans l'évolution des deux fragilités globulaires, et c'est ainsi que, chez le chien III, on voit l'hyporésistance à la saponine augmenter du premier examen au deuxième, alors que la fragilité

vis-à-vis du chlorure de sodium diminue; cette augmentation de l'hyporésistance à la saponine se concilie assez mal avec l'hypothèse d'une action directe de la toluylène-diamine; si, au contraire, l'altération des lipoïdes globulaires dépend d'une lésion hépatique, on comprend très bien qu'il faille un certain temps à celle-ci pour se constituer, et que les substances toxiques qui en résultent puissent apparaître progressivement dans le sang à une époque où l'action de la toluylène-diamine elle-même est en décroissance, comme en témoigne le retour vers la normale de la fragilité globulaire aux solutions salines.

En résumé, il nous semble probable que l'ictère par toluylène-diamine doit être considéré comme un type d'ictère mixte, différent à la fois de l'ictère hépatique vrai et de l'ictère hémolytique; il est possible que de tels ictères existent également en clinique, mais la preuve demanderait à en être faite par la constatation d'une double fragilité globulaire aux solutions hypotoniques et aux solutions de saponine.

CHAPITRE X

ESSAI D'INTERPRÉTATION

Dans les pages qui précèdent, nous avons fait une étude analytique de la résistance globulaire dans divers états pathologiques. Il nous faut maintenant tâcher de grouper tous ces faits et de les interpréter. Pour cela nous les classerons en deux catégories. La première catégorie comprend les faits où la résistance globulaire est modifiée à la fois vis-à-vis des solutions hypotoniques et vis-à-vis de la saponine; dans la seconde catégorie, au contraire, nous rangerons les cas où la résistance n'est modifiée que vis-à-vis des solutions hypotoniques.

Le premier groupe est formé par les ictères d'origine hépatique, les formes de tuberculose en évolution, la fièvre typhoïde, enfin certains cas de saturnisme et de mal de Bright. On remarquera que, dans toutes ces affections, il existe des modifications de la lipoïdémie. Il est donc extrêmement vraisemblable que les globules subissent également des modifications dans le taux de leurs lipoïdes; de telles modifications ont, en effet, pour résultat nécessaire d'altérer la résistance aux solutions hypotoniques comme à la saponine. Nous rappelons simplement que la cholestérine globulaire augmente la résistance vis-à-vis de la saponine et la diminue vis-à-vis des solutions hypotoniques, que les acides gras sont un élément d'hyperrésistance aux solutions salines; que la lécithine enfin paraît être capable de fragiliser les globules vis-à-vis de la saponine.

Dans ces conditions, il est indiqué d'étudier séparément les faits pathologiques accompagnés d'hypercholestérinémie, et ceux au contraire où les modifications de la lipoïdémie se traduisent par une diminution de la cholestérine du sérum.

Comme exemples d'affections s'accompagnant d'hypocholestérinémie nous avons pris la fièvre typhoïde et la tuberculose; on sait, en effet, par les travaux de M. Chauffard et de ses élèves, que la cholestérine du sérum est habituellement diminuée dans ces deux affections. Les résultats fournis par l'étude des résistances globulaires concordent avec

cette donnée : dans les cas graves de typhoïde, comme dans les formes en évolution de tuberculose pulmonaire, on trouve habituellement une diminution de la résistance à la saponine et une augmentation de la résistance aux solutions salines. Il faut donc admettre que, chez les typhiques et les tuberculeux, le taux de la cholestérine est diminué dans les globules comme dans le sérum. Il semble même que le trouble cellulaire soit plus marqué que le trouble humoral : en effet, nous avons presque toujours constaté que la résistance des globules à la saponine était plus altérée que n'était diminué le pouvoir protecteur du sérum. Enfin la fragilité globulaire à la saponine nous a paru d'autant plus marquée que l'évolution de la maladie était elle-même plus grave; dans les cas plus bénins, il y a bien une petite quantité de globules fragiles, mais les autres ont une résistance normale ou même augmentée; l'altération portant sur tous les globules et se traduisant par une translation en masse de la courbe d'hémolyse vers la gauche a donc une signification pronostique fâcheuse. Dans les cellules comme dans le sérum, la cholestérine semble ainsi jouer un rôle antitoxique.

Quant aux faits aberrants, — fragilité globulaire aux solutions salines dans quelques cas de tuberculose et de dothiénentérie, — nous croyons qu'ils s'expliquent par des troubles secondaires de l'organisme; chez les tuberculeux, la fragilité aux solutions salines coexiste presque toujours avec des lésions rénales; chez les typhiques on pourrait peut-être incriminer de petites hémorragies intestinales aboutissant à la résorption d'hémolysines suivant un mécanisme sur lequel nous nous sommes déjà étendu.

Les modifications de la résistance globulaire ne sont pas d'une interprétation aussi aisée dans les affections accompagnées d'hypercholestérinémie; dans ce groupe rentrent l'ictère d'origine hépatique et certaines formes de mal de Bright; il est vraisemblable qu'il faut y ajouter les cas de saturnisme chronique avec hypertension que nous avons étudiés. Le tableau humoral est ici l'inverse de celui que nous avons étudié tout à l'heure; on devrait donc s'attendre à trouver des altérations globulaires également inverses, c'est-à-dire une diminution de la résistance aux solutions salines et une augmentation de la résistance à la saponine. Or, il n'en est rien : dans les affections accompagnées d'hypercholestérinémie, les modifications de la résistance globulaire se font ordinairement dans le même sens qu'au cours des affections avec hypocholestérinémie : pour l'ictère, le fait est constant;

l'augmentation de la résistance aux solutions hypotoniques y est connue depuis longtemps, et nous avons établi qu'elle s'accompagne d'une diminution de la résistance aux solutions de saponine. Le même fait est fréquent chez les brightiques hypercholestérinémiques, bien qu'il puisse y avoir, dans ces cas, des exceptions qui sont pour le moment difficilement explicables. Enfin on retrouve la même altération globulaire chez des saturnins hypertendus et chez des cholestérinémiques simples[1]. Il y a là un paradoxe apparent qu'il faut chercher à expliquer. Nous remarquerons tout d'abord que de tels résultats impliquent nécessairement l'intervention dans l'hémolyse d'un autre facteur que la cholestérine globulaire; si, en effet, cette substance était seule en jeu, nous trouverions pour la résistance globulaire des hypercholestérinémiques, des chiffres exactement inverses de ceux que nous obtenons. Nous avons montré, au début de ce travail, que les physiologistes ont établi, pour l'hémolyse par les solutions salines, le rôle des acides gras totaux, et que ce rôle est l'inverse de celui de la cholestérine. Pour l'hémolyse par la saponine, au contraire, la question est encore en suspens; nous croyons que les faits pathologiques apportent un argument important dans ce débat : ils montrent, en effet, que les variations de la résistance globulaire à la saponine ne sont pas parallèles aux variations de la cholestérine; il faut donc admettre l'intervention d'une autre substance; aussi nous rangeons-nous à l'opinion de Kurt Meyer et de Pascucci qui invoquent à côté de l'action protectrice de la cholestérine, l'action activante de la lécithine.

Il reste à examiner si les modifications constatées dans le taux des acides gras et de la lécithine peuvent expliquer les altérations globulaires que n'explique pas la seule rétention de cholestérine. Les recherches faites au cours de ces dernières années ont montré qu'il y avait chez les ictériques comme chez les brightiques, une rétention portant à la fois sur toutes les substances du groupe des lipoïdes. Il suffirait alors que la rétention des acides gras et de la lécithine fût plus marquée que celle de la cholestérine : le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ se trouverait alors diminué, expliquant l'hyperrésistance aux solutions salines; en même temps la diminution du rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{lécithine}}$ rendrait compte de

1. Dans le même ordre d'idées, Abderhalden et Frei, au cours de recherches de médecine vétérinaire, ont signalé incidemment que les hématies sont habituellement fragiles à la saponine lorsque le pouvoir empêchant du sérum est augmenté,

l'hyperrésistance vis-à-vis de la saponine. Malheureusement, il semble bien que, dans le sérum tout au moins, il n'en soit pas ainsi. Les recherches les plus complètes sur ce point ont été publiées par MM. Widal, A. Weill et Laudat, puis par Laudat dans sa thèse; il en résulte que, chez les brightiques les diverses substances du groupe des lipoïdes subissent un accroissement parallèle, sans que leur rapport soit modifié; chez les ictériques, la rétention porte avant tout sur la cholestérine, si bien que les rapports $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ et $\frac{\text{cholestérine}}{\text{lécithine}}$ sont habituellement augmentés.

Les modifications chimiques du sérum sont ainsi incapables d'expliquer les altérations globulaires que nous avons constatées; il faut donc admettre que les mêmes modifications chimiques ne se retrouvent pas à l'intérieur des hématies. Un tel fait n'a rien de surprenant *a priori*, car on sait que les diverses substances dissoutes dans le sérum ne pénètrent pas également dans les globules, et que même, pour certaines d'entre elles, les globules se montrent complètement imperméables. Pour expliquer le paradoxe qui nous occupe, il suffirait que le pouvoir de pénétration de la cholestérine fût faible vis-à-vis de celui de la lécithine et des acides gras; dans ces conditions, les rapports $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ et $\frac{\text{cholestérine}}{\text{lécithine}}$ augmentés dans le sérum, pourraient être diminués dans les globules et les modifications de la résistance globulaire deviendraient tout à fait normales. Cette hypothèse nous paraît imposée par les faits, et, en outre, elle peut être appuyée d'arguments plus directs. La perméabilité des globules aux acides gras est connue depuis les travaux de Hedin; cet auteur a montré que les acides gras pénétraient très facilement à l'intérieur des hématies, et d'autant plus facilement qu'ils sont plus élevés dans la série; leur coefficient de partage entre le sérum et les hématies est même en faveur de ces dernières, si bien que les dosages montrent les acides gras plus abondants dans les globules que dans le sérum. Pour la cholestérine, à défaut d'une détermination directe de sa perméabilité, nous possédons des dosages dans divers cas pathologiques; ils sont dus surtout à Grigaut qui a montré que l'augmentation de la cholestérine globulaire était faible par rapport à l'augmentation de la cholestérine du sérum; on peut en conclure qu'à l'inverse des acides gras qui pénètrent facilement dans les globules et même s'y accumulent, la cholestérine a un pouvoir de pénétration peu marqué et s'accumule surtout dans le sérum;

on comprend alors que le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ augmenté dans le sérum soit diminué dans les globules. Pour la lécithine, nous ne possédons pour ainsi dire pas de documents; nous citerons cependant les recherches de Beumer et de Burger : ces auteurs ont dosé la cholestérine et les phosphatides des hématies dans quelques cas pathologiques; dans le nombre, se trouve un ictère par cancer du foie; chez ce malade, les phosphatides étaient en augmentation nette par rapport aux individus normaux: la cholestérine, au contraire, n'était que faiblement accrue; le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{phosphatides}}$ était en diminution $\left(\frac{1}{2,2}\right.$, au lieu de $\frac{1}{1,8}$ chez les normaux).

Si nous résumons toute cette discussion, nous devrons conclure que *les modifications des lipoïdes sont responsables de certaines variations de la résistance globulaire*; ce qui caractérise ce groupe de faits, c'est que les variations portent sur la résistance à la saponine comme sur la résistance aux solutions salines. L'abaissement dans les globules des rapports $\frac{\text{cholestérine}}{\text{lécithine}}$ et $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ entraîne une augmentation de la résistance aux solutions hypotoniques, et une diminution de la résistance à la saponine; ce type est fréquent chez les hypocholestérinémiques, ce qui est aisé à comprendre; mais il est également fréquent chez les hypercholestérinémiques, et il faut invoquer pour l'expliquer la rétention des acides gras et de la lécithine et leur pouvoir de pénétration dans les globules plus marqué que celui de la cholestérine. Ce type de résistance globulaire nous a paru le plus fréquent, mais d'autres sont également possibles; la rétention de cholestérine et d'acides gras, sans augmentation notable de la lécithine, doit se traduire par l'hyperrésistance vis-à-vis de nos deux agents d'hémolyse et nous avons rencontré quelques faits de ce genre chez des brightiques et des saturnins. Enfin une rétention isolée de cholestérine aurait pour conséquence une hyperrésistance à la saponine avec fragilité aux solutions hypotoniques; un tel type est théoriquement possible, mais, au cours de ces recherches, nous ne l'avons pas rencontré.

Très différents nous paraissent être les cas où la résistance est modifiée vis-à-vis des solutions salines, mais reste normale vis-à-vis de la saponine; nous avons observé des faits de ce genre au cours de l'anémie pernicieuse et des ictères hémolytiques, dans l'anémie des cancéreux, chez les brightiques azotémiques et chez quelques saturnins.

L'absence de toute altération de la résistance globulaire vis-à-vis de la saponine empêche de croire qu'il puisse s'agir ici d'un trouble portant sur les lipoïdes globulaires; une seule hypothèse pourrait en effet l'expliquer : une variation isolée des acides gras. Mais les différentes analyses faites jusqu'à ce jour ne sont pas en faveur d'une telle hypothèse; elles ont montré en effet qu'il n'y a pas, dans les affections qui nous occupent, de modifications des lipoïdes du sérum. Pour l'ictère hémolytique le fait est bien connu; dans l'anémie pernicieuse, il existe peu de dosages complets; cependant la lipémie était normale dans une observation d'anémie pernicieuse avec fragilité globulaire publiée récemment par MM. Widal et Weissenbach. Enfin, chez les brightiques, il semble bien qu'il y ait au point de vue de la résistance globulaire un véritable antagonisme entre la rétention des lipoïdes (hyperrésistance aux solutions salines) et la rétention de l'urée (fragilité aux solutions salines); on sait d'ailleurs que le taux de la lipémie tend à diminuer à mesure que l'azotémie augmente.

Toutes ces raisons nous font croire que l'altération globulaire a ici des causes toutes différentes; nous avons dit au début de ce travail que la résistance globulaire aux solutions salines dépendait pour une part de la teneur des hématies en lipoïdes, mais pour une part aussi de l'état physique des colloïdes globulaires. Le moment est venu d'utiliser cette notion : *dans les affections où seule la résistance aux solutions salines est modifiée, et où il n'existe pas de modifications de la lipoïdémie, nous pensons qu'il faut incriminer une altération physique des colloïdes globulaires.*

L'étude comparée de deux agents hémolytiques nous a ainsi permis de séparer deux types d'altérations sanguines : le premier est de nature chimique et dépend d'une modification dans les rapports normaux des lipoïdes; le second est de nature physique et dépend d'une modification dans l'état colloïdal des constituants de l'hématie. Il y a là un premier essai de classement des maladies du sang; il est vraisemblable que l'étude d'autres agents hémolytiques apporterait sur ce point des notions plus étendues. Nous avons cherché à amorcer cette étude et à montrer l'intérêt qu'elle peut présenter.

CONCLUSIONS

Les travaux entrepris jusqu'ici sur la résistance globulaire n'ont guère tenu compte, en pratique, que des variations de l'hémolyse initiale; ils n'ont, d'autre part, utilisé comme agents hémolysants que les solutions hypotoniques; or, il y a là une double lacune.

Il ressort en effet de nos recherches que les variations de l'hémolyse aux divers points de la courbe ne sont pas toujours parallèles aux variations de l'hémolyse initiale; toutes les hématies ne subissent pas, dans un sang donné, les mêmes altérations, et, si l'on veut apprécier utilement ces diverses altérations globulaires, il est indispensable de pouvoir suivre la courbe d'hémolyse en tous ses points. Nous proposons, dans ce but, un procédé colorimétrique simple, suffisant pour permettre en clinique une étude quantitative des résistances globulaires.

D'un autre côté, l'hémolyse par les solutions hypotoniques ne résume pas en elle toutes les variétés de l'hémolyse; les solutions hypotoniques n'ont qu'une valeur relative et ne peuvent mettre en évidence que certaines altérations des hématies. Pour déceler les altérations d'un autre ordre, il faut s'adresser à d'autres agents hémolytiques. Nous apportons une contribution à ce travail par une étude des résistances globulaires à la saponine. Nous avons choisi ce corps parce que son mode d'action sur les lipoïdes globulaires s'oppose à celui des solutions hypotoniques, et nous avons établi les conditions dans lesquelles il faut se placer pour poursuivre en clinique de telles recherches.

L'étude ainsi comprise des résistances globulaires nous a conduit à un certain nombre de conclusions applicables à la clinique.

I. — Aspect des courbes d'hémolyse

1° La courbe normale d'hémolyse par les solutions salines a une forme en S italique très allongée; cet aspect signifie que les hématies

se groupent autour d'une valeur moyenne : les hématies extrêmes à résistance très forte ou très faible sont en nombre beaucoup plus petit.

2° Il existe deux types principaux de fragilité globulaire; dans le premier, il n'y a dans le sang qu'un petit nombre d'hématies fragiles; la courbe d'hémolyse débute alors par une longue branche parallèle à l'axe des X. Dans le second type, toutes les hématies sont fragiles et la courbe est reportée en masse vers la gauche. Les courbes de résistances permettent donc de juger de l'étendue des lésions sanguines.

3° Il existe de même deux types principaux d'hyperrésistance globulaire : quand toutes les hématies sont plus résistantes, la courbe est reportée en masse vers la droite; il s'agit alors d'une modification directe subie par les hématies circulantes. Quand il n'y a qu'un petit nombre d'hématies résistantes, seule la partie terminale de la courbe s'allonge : l'étude du sang, après les saignées expérimentales et les hémorragies accidentelles, montre que cette augmentation limitée de la résistance maxima est en rapport avec l'abondance des globules jeunes; l'augmentation de la résistance maxima devient alors un signe de la *régénération sanguine.*

4° Sous le nom d'allongement de la courbe, il faut entendre le retard dans l'accroissement de l'hémolyse, l'absence du bond brusque que subit la courbe dans sa partie moyenne; une telle altération exprime une rupture de l'équilibre des hématies; elle accompagne fréquemment la fragilité globulaire.

II. — La résistance globulaire en clinique

1° Au cours des *anémies pernicieuses*, la résistance globulaire aux solutions hypotoniques est habituellement diminuée; la résistance globulaire à la saponine est au contraire normale. L'augmentation de la résistance maxima permet de suivre l'activité de l'hématopoïèse d'une façon plus satisfaisante que ne le permet la formule hématologique; la réaction myéloïde, notamment, apparaît comme un témoin souvent infidèle et toujours insuffisant de la rénovation sanguine. Les anémies sans régénération sanguine nous paraissent caractérisées par une fragilité globulaire portant sur toutes les hématies, sans augmentation de la résistance maxima.

2° Les *anémies cancéreuses* sont caractérisées par une diminution

plus ou moins marquée de la résistance aux solutions hypotoniques, sans modification de la résistance aux solutions de saponine. On observe habituellement un allongement de la courbe plus marqué que dans toute autre anémie. Le fait que cet allongement paraît rare dans la maladie de Biermer, permet d'en faire un élément de présomption dans le diagnostic entre ces deux affections.

3° Au cours des *anémies brightiques*, la résistance se comporte de façon variable et apparaît comme modifiée, tantôt vis-à-vis des solutions salines, tantôt vis-à-vis de la saponine. Il est probable que ces divergences tiennent à la diversité des substances retenues au cours du mal de Bright. Il nous a semblé que l'azotémie coïncidait souvent avec une fragilité globulaire aux solutions hypotoniques, alors que la fragilité à la saponine s'observait au cours des fortes cholestérinémies.

4° Dans le *saturnisme*, les résultats sont également contradictoires et l'on peut observer les mêmes types de résistance que dans le mal de Bright. En tout cas, la fragilité aux solutions hypotoniques n'est pas exceptionnelle ; elle peut coïncider avec un ictère acholurique plus ou moins marqué et une élévation du taux des hématies granuleuses. Il existe donc un véritable *ictère hémolytique saturnin*. La fragilité à la saponine paraît exister surtout dans les cas anciens et relever de troubles secondaires de l'organisme.

5°. Chez les *tuberculeux en évolution*, la résistance aux solutions hypotoniques est habituellement augmentée ; par contre, on observe, vis-à-vis de la saponine, une diminution de résistance qui fait comprendre le mécanisme des anémies tuberculeuses. Les mêmes modifications de résistance se retrouvent au cours de la *fièvre typhoïde*. Dans ces deux affections, la fragilité globulaire à la saponine paraît d'autant plus marquée que l'évolution est plus grave.

6° L'étude comparative des solutions hypotoniques et de la saponine donne des renseignements particulièrement nets au cours des diverses variétés d'*ictères*. On observe, en effet, dans les ictères hépatiques, choluriques ou non, une fragilité globulaire à la saponine, alors que, dans les ictères hémolytiques, l'hyporésistance aux solutions salines coïncide avec une résistance normale à la saponine. Il est possible, d'autre part, qu'il existe des ictères mixtes, avec double fragilité globulaire, et dont l'ictère par toluylène-diamine paraît être le type. L'épreuve par la saponine permet alors d'apprécier la part qui doit revenir au foie dans la pathogénie des divers ictères.

III. — Classification des altérations sanguines.

1° On peut dès à présent distinguer deux types d'altérations globulaires : le premier est de nature chimique et est subordonné aux proportions relatives des divers lipoïdes des hématies ; le second est de nature physique et dépend d'une modification dans l'état colloïdal des constituants globulaires.

2° Les modifications de résistance portant à la fois sur les solutions hypotoniques et sur la saponine sont l'indice de variations dans les lipoïdes globulaires ; on rencontre de tels faits dans la tuberculose et la fièvre typhoïde, chez les ictériques, enfin chez les brightiques hypercholestérinémiques et chez certains saturnins hypertendus. Ce qu'on observe le plus souvent, c'est une hyperrésistance aux solutions salines avec fragilité à la saponine : ce fait indique un abaissement dans les hématies de deux rapports $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ et $\frac{\text{cholestérine}}{\text{lécithine}}$. Plus rarement, les deux résistances sont augmentées à la fois, ce qui traduit une rétention de la cholestérine et des acides gras, sans modification de la lécithine. Enfin l'hyperrésistance à la saponine avec fragilité vis-à-vis des solutions hypotoniques nous paraît exceptionnelle : une telle lésion traduirait une rétention isolée de cholestérine.

3° Une modification isolée de la résistance aux solutions salines, avec résistance à la saponine normale, indique une altération dans l'état physique des colloïdes globulaires. Une telle lésion paraît être à la base des anémies pernicieuses, de l'ictère hémolytique et de l'anémie des cancéreux et de certains saturnins.

BIBLIOGRAPHIE

Abderhalden et **Frei.** — Uber das Verhalten des Blutes von an perniziöser Anämie erkrankten Pferden gegen Saponin. (*Arch. f. wissensch. und prakt. Thierheilk*, 1910, t. XXXVI, p. 423.)

Accolas. — *L'anémie pernicieuse aplastisque.* Thèse de Lyon, 1910-1911.

Armand-Delille et **Feuillé.** — Un cas d'anémie splénomégalique avec fragilité globulaire. (*Soc. méd. des Hop.*, 12 février 1909.)

Aubertin. — *Les réactions sanguines dans les anémies graves.* Thèse de Paris, 1904-1905.

Bernard et **Cain.** — Recherches sur la résistance globulaire des tuberculeux. (*Bull. de la soc. d'étude sc. de la tub.*, mai 1913.)

Bernard et **Troisier.** — Sur un cas d'intoxication saturnine avec méningite, anémie et ictère. (*Soc. méd., des Hop.*, 22 mai 1908.)

Beumer et **Burger.** — Uber die Zusammensetzung der Stromata menschlicher Erythrocyten mit besonderer Berücksichtigung der Lipoïde. (*Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak*, 1913, t. LXXI, p. 311.)

Biffi et **Galli.** — Recherches sur le sang et les urines des nouveau-nés et des nourrissons. (*Journ. de Phys. et Pathol. gén.*, sept. 1907.)

— *Rivista di clinica pediatria*, 1898.

Boidin et **Flandin.** — Pouvoir antihémolytique des sérums humains vis-à-vis de la saponine dans ses rapports avec le taux de la cholestérinémie. (*Soc. de Biol.*, 11 nov. 1911.)

Brulé. — *Les ictères hémolytiques acquis.* Thèse de Paris, 1909.

Calugareanu et **V. Henri.** — Sortie des sels des globules sanguins placés dans un milieu hypotonique. (*C. R. de la soc. de Biol.*, 1902, p. 210.)

Camus et **Pagniez.** — Recherches sur les propriétés hémolysantes et agglutinantes du sérum humain. (*Arch. internat. de Pharm.*, 1902, t. X, p. 369.)

Castaigne et **A. Weill.** — Un cas d'hémorragie méningée avec biligénie hémolytique locale. Présence d'une sensibilisatrice dans le liquide céphalo-rachidien. (*Soc. de Biol.*, 19 juin 1909.)

Cathala et **Daunay.** — Hématies granuleuses et résistance globulaire à la naissance et dans les premiers jours. (*Soc. Biol.*, 9 mai 1908.)

Chanel. — *Recherches sur la résistance des hématies.* Thèse de Lyon, 1880.

Chauffard. — Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte. (*Semaine médicale*, 16 janv. 1907.)

— Les dissociations des états cholémiques. (*Presse médicale*, 29 janv. 1913.)

Chauffard, Laroche et **Grigaut.** — Evolution de la cholestérinémie chez les typhiques. (*Soc. Biol.*, 14 janv. 1911.)

— Le taux de la cholestérinémie dans les cardiopathies chroniques et les néphrites chroniques. (*Soc. de Biol.* 21 janv. 1911.)

— Le taux de la cholestérinémie chez les hépatiques. (*Soc. de Biol.*, 7 janv. 1911.)

— et **Lœderich.** — Etudes sur quelques formes cliniques de l'anémie pernicieuse. Formes curables. Formes secondaires. Formes ictériques. (*Rev. de méd.*, 10 sept. 1905.)

Chauffard et **Rendu.** — La résistance globulaire normale chez l'adulte. (*Presse médicale*, 1er juin 1907.)

— **Richet fils** et **Grigaut.** — La cholestérinémie au cours de la tuberculose pulmonaire. (*Soc. de Biol.*, 25 février 1911.)

— et **Troisier.** — Des rapports de certaines anémies splénomégaliques avec l'ictère hémolytique congénital. (*Soc. méd. des Hôp.*, 19 février 1909.)

Conti et **Rossi.** — Sopra un casa di pseudo-leucemia linfo-adenoïde con reperto ematologico di anemia aplastica. (*Bollet. delle sc. med.*, février 1910.)

Costa et **Fayet.** — De la résistance globulaire normale chez quelques espèces animales. (*Réunion biol. de Marseille*, 20 juin 1911, in *Soc. de Biol.*)

Courtois-Suffit et **Ferrand.** — Anémie pernicieuse à forme ictérique. (*Gaz. des Hop.*, 15 janv. 1907.)

Dienes. — Zeigen die Blutkörperchen einer Blutkorperchen Aufschwemmung bei der Hämolyse, messbare individuelle Verschiedenheiten. (*Biochemische Zeitschrift*, 1911, t. XXXIII)

Ehni et **Alexeieff.** — De la résistance des hématies déplasmatisées dans l'anémie pernicieuse. (*Soc. de Biol.*, 20 juin 1908.)

Ehrlich et **Lazarus.** — Die Anämie 1898; 2e édition 1909.

Gardini. — Ricerche sulla resistenza delle emazie del feto umano a diversi periodi di sviluppo. (*Annali di ostétrica e ginecologia*, 1902, t. XXIV, p. 128.)

Grawïtz. — Klinische Pathologie des Blutes, 1906.

Grigaut. — *Le cycle de la cholestérine.* Thèse de Paris, 1912-1913.

— et **L'Huillier.** — Taux camparé de la cholestérine, des hématies et du sérum dans le sang normal et pathologique. (*Soc. de Biol.*, 20 juillet 1912.)

Guillain et **Laroche.** — Evolution des hémolysines dans deux cas d'hémorragie méningée. (*Soc. Biol.*, 6 nov. 1909.)

— et **Troisier.** — La formation de pigments biliaires par hémolyse dans les séreuses. (*Rev. de méd.*, juin, 1909.)

— Physiologie pathologique de l'hématome pleural traumatique. (*Semaine médicale*, 24 mars 1909.)

— Le rôle des hémolysines en pathologie. (*Rapport au XIIe congrès franç. de méd.*, Lyon, 1911.)

Hamburger. — La résistance des globules rouges. (*Rapport au congrès de Paris*, 1900, section d'anatomie pathologique.)

Haussmann. — Uber die Entgiftung des Saponins durch Cholesterin. (*Beitr. z. chem. Physiol. und Pathol.*, 1905, t. VI, p. 567.)

Hayem. — Le sang et ses altérations anatomiques, 1889.

— Leçons sur les maladies du sang, 1900.

Hédin. — Uber die Permeabilität der Blutkörperchen. (*Arch. f. die gesam Phys.*, 1897, t. LXVIII, p. 229.)

— Versuche uber das Vermögen der Salze einiger Stickstoffbaren in die Blutkörperchen einzudringen. (*Arch. f. die gesam. Phys.*, 1898, t. LXX, p. 525.)

Hédon. — Sur l'hémolyse par les glycosides globulicides et les conditions de milieu qui la favorisent ou l'empêchent. (*Arch. internat., de Pharm. et de Thérap.*, 1901, t. VIII, p. 381 et t. IX, p. 398.)

Hôber. — Uber den Einfluss von Neutralsalzen auf die Hämolyse. (*Biochemische Zeitschrift*, 1908, t. XIV, p. 209-216.)

Hofmeister. — Zur Lehre von der Wirkung der Salze. (*Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol.*, 1891, t. XXVIII, p. 210.)

Hollmann. — Zur Frage der Regeneration des Blutes. (*Saint-Pétersb. mediz. Wochensch.*, 1906, t. XXXI, p. 309.)

Hooker et **Fischer.** — Uber die Aufrahme von Wasser durch das Nervengewebe. (*Zeit. f. Chem. und Ind. der Kolloide*, 1912, t. X, p. 283-294.)

Iscovesco. — Physiologie des globules rouges, mécanisme autorégulateur de l'hémopoïèse. (*Semaine médicale*, 25 sept. 1912.)

Itami et **Pratt.** — Uber Veränderungen der Resistenz und der Stromata roter Blutkörperchen bei experimentellen Anämien. (*Biochem Zeitsch*, 1909, t. XVIII, p. 3-5.)

Jona. — Résistance du sang du fœtus et du nouveau-né. (*Riforma medica*, 1895, t. III.)

— Ittero emolitico da tuberculosi. (*Policlinico*, janv. 1913.)

Kobert. — Beitrag zur Kenntniss der Giftspinnen, 1897.

— Beiträge zur Kenntniss der Saponinsubstanzen, 1904.

Laissle. — Uber schware Anämie mit atypischem und wenig typischem Befund. (*Deutsch. Arch. f. klin. med.*, 1910, t. IC, p. 272-300.)

Landouzy, Gougerot et **Salin.** — Anémie et ictère hémolytiques tuberculeux. (*Presse méd.*, 2 octobre 1910.)

— Bacillo-tuberculose hémolysante. (*Presse méd.*, 1er juin 1912.)

Lang. — Valeur diagnostique de l'augmentation de résistance des hématies dans le cancer de l'estomac. (*Ann. de l'Acad. méd. militaire de Saint-Pétersbourg*, 1902.)

Lapicque. — Sur la courbe hématolytique. (*Soc. Biol.*, 1900, p. 721-723.)

— et **Vast.** — Méthode colorimétrique pour apprécier la résistance globulaire. (*C. R. de la soc. de Biol.*, 1899.)

Laudat. — Etude analytique des lipoïdes et des matières grasses du sérum sanguin. (*Thèse de Paris*, 1913.)

Macaigne, et **Vallery-Radot-Pasteur.** — Etalon hémolysinimétrique. (*Paris médical*, 30 mars 1912.)

Mac Neil. — The resistance of human redblood corpuscules in health and

disaese to hœmolysis by saponin. (*Journal of path. und bactériol.*, 1910, t. XV.)

Madsen, Walbum et **Noguchi.** — Toxines et antitoxines. (*Académie royale des sciences et des lettres de Danemark*, 1904.)

Malassez. — Sur l'anémie saturnine. (*Soc. Biol.*, 1873, p. 125.)

— Richesse des globules rouges chez les tuberculeux. (*Soc. anat.*, 1874, p. 287.)

— Richesse des globules rouges chez les cancéreux. (*Soc. anat.*, 1874, p. 282.)

— Les premières recherches sur la résistance des globules rouges. (*Soc. de Biol.*, janv. 1895.)

Maragliano. — Sulla resistenza dei globuli rossi del sangue. (*Acad. di Genova*, 1885.)

May. — La résistance globulaire aux solutions hypotoniques après les soustractions sanguines. (*Soc. Biol.*, 28 juin 1913.)

Mayer et **Schœffer.** — Composition chimique du sang et hémolyse. (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 14 oct. 1912.)

— Coefficients lipocytiques et imbibition des cellules vivantes par l'eau. (*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 21 avril 1913.)

— Recherches sur la teneur des tissus en lipoïdes ; existence possible d'une constante lypocytique. (*Journ. de Phys. et de Pathol. générales*, 1913, p. 510-524 et p. 534-548.)

Mensi. — Sulla resistenza globulare del neonato normale et ittérico. (*Pediatria*, 1909, t. VII.)

K. Meyer. — Uber den Mechanismus der Saponin hämolyse. (*Beitr. z. chem. Physiol. und Pathol.*, 1908, t. XI, p. 357-364.)

Morawitz. — *Verhandlungen des deutschen Kongress für innere Medizin.* (Wiesbaden), 1910.

— et **Itami.** — Klinische Untersuchungen uber Blutregeneration, (*Deutsch. Arch. f. klin med.*, 1910, t. C, p. 191-203.)

— et **Pratt.** — Einige Beobachtungen bei experimentallen Anämien. (*Münch. med. Wochen*, 1908, t. LV, p. 1817-1819.)

Mosso. — Résistance des globules rouges. (*Arch. ital. de Biol.*, 1887, p. 257.)

Mouisset, Mouriquand et **Thévenot.** — Sur un cas de septicémie éberthienne avec aspect d'anémie grave. (*Journ. de phys. et pathol. gén.*, mai 1906.)

Pappenheim. — Grundriss der hämatologischen und praktischen Blutuntersuchung, 1911.

Paris et **Salomon.** — Note préliminaire sur la résistance globulaire chez l'enfant. (*Soc. Biol.*, 1903, p. 248.)

Parmentier et **Salignat.** — La résistance globulaire dans l'ulcère et le cancer de l'estomac. (*XII^e congrès franç. de méd.*, Lyon, 1911.)

Pascucci. — Die Zusammensetzung des Blutscheibenstromas und die Hämolyse. (*Beitr. z. chem. Physiol. und Pathol.*, 1905, t. VI, p. 543.)

Pauli. — Allgemeine Physico-Chemie der Zellen und Gewebe. (*Ergeb. der Physiol.*, 1907, p. 105-130.)

Pignatti et **Morano**. — Ricerche cliniche sulla resistenza media e minima del sangue in alcuni casi di tifo e pneumonite e nello stadio agonico. (*Clinica med. ital.*, 1902, t. XLI, p. 182-190.)

Piperno. — Contributo allo studio della resistenza dei globuli rossi del sangue alle soluzioni chloruro-sodiche ipoisotoniche. (*Il policlinico ; sez med.*, 1904, t. XI, p. 318 et 375.)

Pohl. — Uber Blutimmunität. (*Arch. internat. de Pharm. et de Thérap.*, 1900, t. VII, p. 1 et 1901, t. VIII, p. 437.)

Pollitzer. — Typen der Regeneration und der Degeneration das Blutes bei Anämien. (*Z. f. klin. Med.*, 1912, t. LXXV, p. 367-386.)

Port. — Die Saponinhämolyse und ihre Hemmung durch das Serum. (*Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1910, t. IC, p. 259-271.)

Ransom. — Saponin und sein Gegengift. (*Deutsche med. Wochenschrift*, 1901, t. XXVII, p. 194.)

Renaux. — Ictère hémolytique congénital et acquis. Splénomégalie sans ictère avec diminution de la résistance globulaire. (*Journ. méd. Bruxelles*, 10 et 17 nov. 1910.)

Rénon et **Richet fils**. — Anémie par hémolysinhémie et fragilité globulaire; évolution; polyglobulie par fragilité globulaire. (*Soc. méd. des Hôp.*, 11 oct. 1912.)

Ribierre. — *L'hémolyse et la mesure de la résistance globulaire*. Thèse de Paris, 1903.)

— De la résistance des globules rouges et de ses variations. (*Folia hæmat*' 1905, t. II, p. 135.)

Rist, Kindberg et **Cain**. — Etude anatomo-pathologique sur un cas de bacillémie tuberculeuse massive terminale, avec endocardite végétante, néphrite et anémie pernicieuse. (*Arch. méd. expér.*, t. XXV, mars 1913.)

Roque, Chalier et **Nove-Josserand**. — Ictère hémolytique acquis. (*Prov. méd.*, 4 sept. 1909.)

Rusnyak. — Zur Frage der individuellen Verschiedenheiten der roten Blutkörperchen bei der Hämolyse. (*Biochemische Zeitschrift*, 1911, t. XXXVI, p. 394.)

Rywosch. — Uber die Wechsel beziehungen zwischen Resistenz der roten Blutkörperchen gegen Saponin und Wasser. (*Zentralbl. f. Phys.*, 1906, t. XX, p. 263.)

— Vergleichende Untersuchungen über die Resistenz der Erythrocyten einiger Saugetiere gegen hämolytische Agentien. (*Arch. f. die gesammte Phys.*, 1907, t. CXVI, p. 229.)

Sabrazès, Muratet et **Mougneau**. — Syndrome hémolytique par fragilité globulaire avec anémie grave, subictère, splénomégalie se révélant chez une tuberculeuse avancée. (*Gaz. hebd. des sc. méd. de Bordeaux*, 18 et 25 déc. 1910.)

Schanzenbach. — Cité par Rywosch (*loc. cit.*).

Sicard et **Gutmann**. — Anémie pernicieuse mortelle avec fragilité globulaire au cours d'une fièvre typhoïde. (*Soc. méd. des Hôp.*, 12 janvier 1912.)

Smith. — The pathological effects of periodic losses of blood. (*Journ. of med. researches*, 1904, t. XII, p. 385.)

— et **Brown.** — The resistance of the redblood corpuscules of the horses to salt solutions of different tonicities before and after repeated withdrawals of blood. (*Journ. of med. researches*, 1906, t. XV, p. 425.)

Stejskal. — Über hämolytischen Ikterus und über das Auftreten hämolytischen Vorgänge bei diesem und bei perniziöser Anämie. (*Wien. Klin. Wochensch.*, 1909, t. XXII, p. 661-667.)

Stewart. — The behaviour of the hœmoglobin. (*Journ. of. Physiol.*, 1899, t. XXIV, p. 211-238.)

Syllaba. — Uber die Pathogenese der perniziösen Anämie. (*Fol. hœmatol.*, 1904, p. 283.)

Teissier, Cade et **Roubier.** — Résistance des globules rouges au cours de certains états pathologiques. (*Lyon méd.*, 1908.)

Troisier. — *Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline.* (Thèse de Paris, 1910.)

Vaquez. — Méthodes propres à évaluer la résistance des globules du sang. (*Soc. Biol.*, 1898.)

— Résistance des globules rouges. (*Rapport au congrès de Paris*, 1900. Section d'anatomie pathologique.)

— et **Aubertin.** — L'anémie pernicieuse d'après les conceptions actuelles. (*Soc. méd. des Hôp.*, 18 mars 1904.)

— et **Esmein.** — Sur un cas d'anémie grave survenue au cours d'une fièvre typhoïde. (*Tribune méd.*, 1906, n° 50.)

— et **Laubry.** — L'hémodiagnostic en chirurgie. (*Presse médicale*, 1903.)

Vast. — *Action de la toluylène diamine sur les globules rouges.* (Thèse de Paris, 1898-1899.)

Veyrassat. — *Des variations de résistance des hématies et de l'hémoglobine dans divers états pathologiques.* (Thèse de Lyon, 1902.)

Viola. — *Gazz. degli Ospedali*, 1894.

— Alcune note intorno all isotonia dei corpusculi rossi del uomo. (*Il poli. clinico; sez. med.*, 1902, t. IX, p. 581.)

— Lavori dell Instituto di clinica medica generale di Padova, 1902.

— et **Jona.** — Recherches expérimentales sur quelques altérations du sang après la saignée. (*Arch. de physiol. normale et pathol.*, 1895.)

Widal et **Abrami.** — Types divers d'ictères hémolytiques non congénitaux avec anémie. (*Soc. méd. des Hôp.*, 8 nov. 1907.)

Widal, Abrami et **Brulé.** — Différenciation de divers types d'ictères hémolytiques par le procédé des hématies déplasmatisése. (*Presse méd.*, octobre 1907.)

— Pluralité d'origine des ictères hémolytiques. (*Soc. méd, des Hôp.*, 29 nov. 1907.)

— Anémie grave mortelle chez une brightique azotémique. Formule sanguine d'apparence aplastique avec moelle osseuse en activité. (*Soc. méd. des Hôp.*, décembre 1907.)

Widal, Abrami et **Brulé**. — Les ictères hémolytiques. (*Arch. des mal. du cœur et du sang*, avril 1908.)

— et **Joltrain**. — Ictère hémolytique développé au cours d'une anémie posthémorragique. (*Soc. méd. des Hôp.*, 6 nov. 1908.)

— **A. Weill** et **Laudat**. — La lipémie des brightiques. (*Semaine médicale*, 6 nov. 1912.)

— Etude comparative du taux de la cholestérine libre et de ses éthers dans le sérum sanguin. (*Soc. de Biol.*, 26 avril 1913.)

— et **Weissenbach**. — Anémie pernicieuse cryptogénétique avec hémolysinhémie et fragilité globulaire alternantes. (*Soc. méd. des Hôp.*, 25 juillet 1913.)

Zangger. — Recherches quantitatives sur l'hémolyse par les substances colloïdales définies. (*Soc. de Biol.*, 1905, p. 589.)

Le Président :
F. WIDAL.

Vu, le Doyen :
L. LANDOUZY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris :
L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

Pages.

INTRODUCTION. 1

Chapitre premier

Le mécanisme de l'hémolyse. 9

Chapitre II

Technique. 16

Chapitre III

Les courbes normales d'hémolyse par les solutions hypotoniques. . 28

Chapitre IV

Les principaux types des courbes de résistance à l'état pathologique. 34

Chapitre V

L'hémolyse par la saponine. 48

Chapitre VI

Les courbes de résistance dans la rénovation sanguine. 61

Chapitre VII

La résistance globulaire dans les anémies pernicieuses cryptogénétiques. 71

Chapitre VIII

La résistance globulaire dans les anémies secondaires. 93

Cancer. 93

Mal de Bright. 98

Saturnisme. 108

Tuberculose. 114

Fièvre typhoïde. 124

Chapitre IX

Pages.
La résistance globulaire dans les divers ictères 130

Chapitre X

Essai d'interprétation 145

Conclusions 151
Bibliographie 155

Imprimerie de J. Dumoulin, à Paris. — 628.1.14.